

**LYMPHOZYTENPOPULATIONEN
BEI FAMILIEN MIT PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN
UND KINDERN MIT HÄMOPHILIE**

BRIGITTE BRUCKER

1987

Disbui. München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0029

Aus der Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Lymphozytenpopulationen
bei Familien mit primären Immundefekten
und Kindern mit Hämophilie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Brigitte Brucker

aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B.H. Belohradsky

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. H.-B. Hadorn
2. Prof. Dr. G. Riethmüller

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1987

Zu Beginn meiner Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bedanken

bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. B.H. Belohradsky für die Überlassung des Themas und seine freundliche Beratung,

bei unserer MTA Frau Eisl für die freundliche Unterstützung bei der Laborarbeit,

bei Herrn Prof. Dr. Rieber und seinem Labor für die Überlassung der monoklonalen Antikörper und

bei Dr. Hasford vom Institut für medizinische Statistik für die statistische Beratung.

Lymphozytenpopulationen bei Familien mit primären Immundefekten und Kindern mit Hämophilie

Seite

0	Einleitung.....	1
1.	Immunpathologie und Klassifikation der Erkrankungen.....	3
1.1.	Primäre Immundefekte.....	3
1.1.1.	Agammaglobulinämie Typ Bruton.....	3
1.1.2.	Selektiver IgA-Mangel und selektive IgA- Erniedrigung.....	4
1.1.3.	Transitorische Hypogammaglobulinämie.....	6
1.1.4.	Buckley-Syndrom.....	6
1.1.5.	DiGeorge-Syndrom.....	8
1.1.6.	Schwere kombinierte Immundefekte (SCID).....	9
1.1.7.	Variable kombinierte Immundefekte (CVID).....	11
1.2.	AIDS und Hämophilie.....	14
2.	Herstellung und Anwendung der monoklonalen Antikörper.....	21
2.1.	Entwicklung und Herstellung der monoklonalen Antikörper.....	21
2.2.	Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern.....	25
2.2.1.	Charakterisierung der humanen B- und T-Lympho- zyten.....	25
2.2.2.	Differenzierung anderer Zellen des weißen Blutbildes.....	29
2.2.3.	Bedeutung der monoklonalen Antikörper für die klinische Diagnostik.....	31
3.	Eigene Untersuchungen.....	35
3.1.	Untersuchungsmethoden und Materialnachweis.....	35
3.1.1.	Isolierung der mononukleären Zellen.....	35

1. Immunpathologie und Klassifikation der untersuchten Erkrankungen.

1.1. Primäre Immundefekte.

1.1.1. Agammaglobulinämie Typ Bruton.

Bei der kongenitalen Agammaglobulinämie Typ Bruton handelt es sich um einen reinen B-Zelldefekt, der x-chromosomal vererbt wird, aber auch als Spontanmutation auftreten kann.

Nach dem heutigen Stand der Forschung ist die Differenzierung der B-Vorläuferzellen zu unreifen B-Lymphozyten gestört (s. Abb.1, S.5) (36). Der Anteil an B-Vorläuferzellen im Knochenmark ist bei den erkrankten Kindern normal, unreife B-Lymphozyten, reife B-Zellen oder Plasmazellen sind im Blut oder Gewebe nicht oder nur in ganz kleinen Mengen nachweisbar (76a). So fehlen auch B-Lymphozyten mit Immunglobulin- und Komplementrezeptoren sowie Histokompatibilitätsantigenen an der Zelloberfläche (30).

Die Konzentration des IgG ist direkt nach der Geburt normal, um dann in den nächsten 6 - 9 Monaten, wenn der mütterliche IgG-Vorrat katabolisiert ist, auf Werte unter 300 mg/dl abzusinken (17). IgA und IgM sind nur in Spuren vorhanden (weniger als 5 mg/dl), IgE kann normal sein (30).

Die T-Zellreihe ist intakt, die Konzentration der T-Zellen normal oder kompensatorisch erhöht. Die Lymphozytenwerte sind deshalb in der Regel normal, ebenso die Leukozytenwerte (17).

Die Patienten mit Agammaglobulinämie haben eine deutlich erhöhte Erkrankungsrate an bakteriellen Infektionen (Pneumokokken, Streptokokken, Pseudomonas etc.).

1.1.2. Selektiver IgA-Mangel und selektive IgA-Erniedrigung.

Der selektive IgA-Mangel ist der am häufigsten vorkommende angeborene Immundefekt beim Menschen (1:400 - 1:3000) (57). Der Serumspiegel des IgA liegt unter 5 mg/dl. Der Serumspiegel der übrigen Immunglobuline sowie des zellulären Immunsystems sind intakt (57).

Die meisten Fälle sind Spontanmutationen, doch wird auch über autosomal dominante und rezessive Vererbung berichtet. Gehäuft tritt IgA-Mangel bei Kindern mit Defekten des Chromosoms 18, mit Ataxia teleangiectatica und bei konnatalen Röteln auf.

Viele Kinder mit selektivem IgA-Mangel sind phänotypisch gesund, manche neigen zu chronischen respiratorischen Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Malabsorptionssyndrom (18).

Bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel kann man normale oder erhöhte Plasmaspiegel von reifen B-Lymphozyten mit IgA an der Oberfläche finden. Die Konzentration von IgA-produzierenden Plasmazellen ist jedoch stark verringert. Man schließt daraus, daß es sich beim selektiven IgA-Mangel um eine Differenzierungsstörung der reifen B-Zellen zu Plasmazellen handelt.

CASSIDY et al. fanden, daß zwar transformierte Plasmazellen vorhanden sind, diese aber nur geringe Mengen IgA produzieren. WALDMANN berichtete, daß bei einigen seiner untersuchten Patienten T-Zellen mit Suppressoreigenschaften für die Differenzierung von IgA-Plasmazellen im Blut vorhanden sind (57).

Neben dem selektiven IgA-Mangel findet sich als leichtere Ausprägung der Erkrankung die selektive IgA-Erniedrigung ($\text{IgA} > 5 \text{ mg/dl}$).

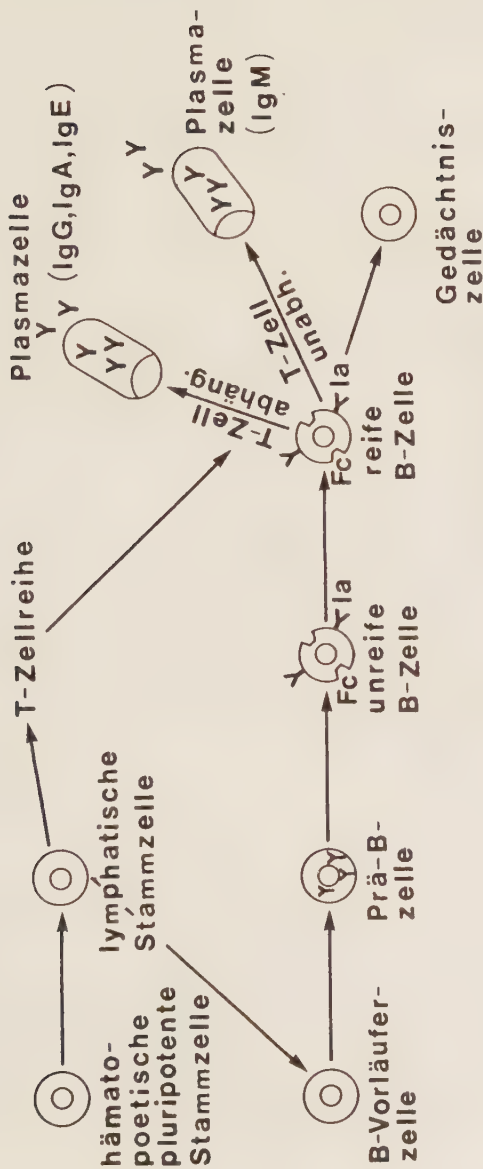


Abb. 1. B-Zelldifferenzierung

Y = Immunglobulin (intrazellulär, als Oberflächenrezeptor oder als lösliches Molekül).

Fc = Fc-Rezeptor

Ia = Ia-Antigen

1.1.3. Transitorische Hypogammaglobulinämie.

Bei der transitorischen Hypogammaglobulinämie des Säuglings und Kleinkindes handelt es sich um einen zeitlich limitierten Synthesedefekt von IgG (und IgM). Dieser wird 3 - 6 Monate nach der Geburt manifest, wenn die mütterlichen Immunglobuline katabolisiert sind und heilt im 2. - 4. Lebensjahr spontan aus. IgA ist in der Regel normal.

Eine familiäre Häufung der Erkrankung ist beschrieben worden. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Die Patienten erkranken vor allem an grampositiven, bakteriellen Infektionen.

Der Krankheit liegt nach SIEGEL, ISSEKUTZ et al. möglicherweise ein Mangel an T-Helferzellen zugrunde: Die Anzahl der im Blut zirkulierenden B-Zellen ist normal. Ebenso ist die Fähigkeit der B-Zellen, IgG zu synthetisieren bei direkten B-Zell-Aktivatoren normal. Die B-Zellen synthetisieren jedoch kein IgG bei T-Zell-abhängigen Aktivatoren. Da die Suppressortätigkeit der T-Zellen normal ist, jedoch ein Mangel an T-Helferzellen vorliegt, ist dieser Mangel wohl die Ursache der transitorischen Hypogammaglobulinämie (81).

1.1.4. Buckley-Syndrom (Hyperimmunoglobulinämie-E-Syndrom).

Beim Buckley-Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung, die durch sehr hohe IgE-Serumwerte, rezidivierende Staphylokokken-Infektionen und eitrige Dermatitis gekennzeichnet ist. Die Serumwerte von IgD sind leicht erhöht. IgG, IgA und IgM sind normal. Eine Eosinophilie des Blutes und des Sputums kann ebenfalls häufig nachgewiesen werden (17,20).

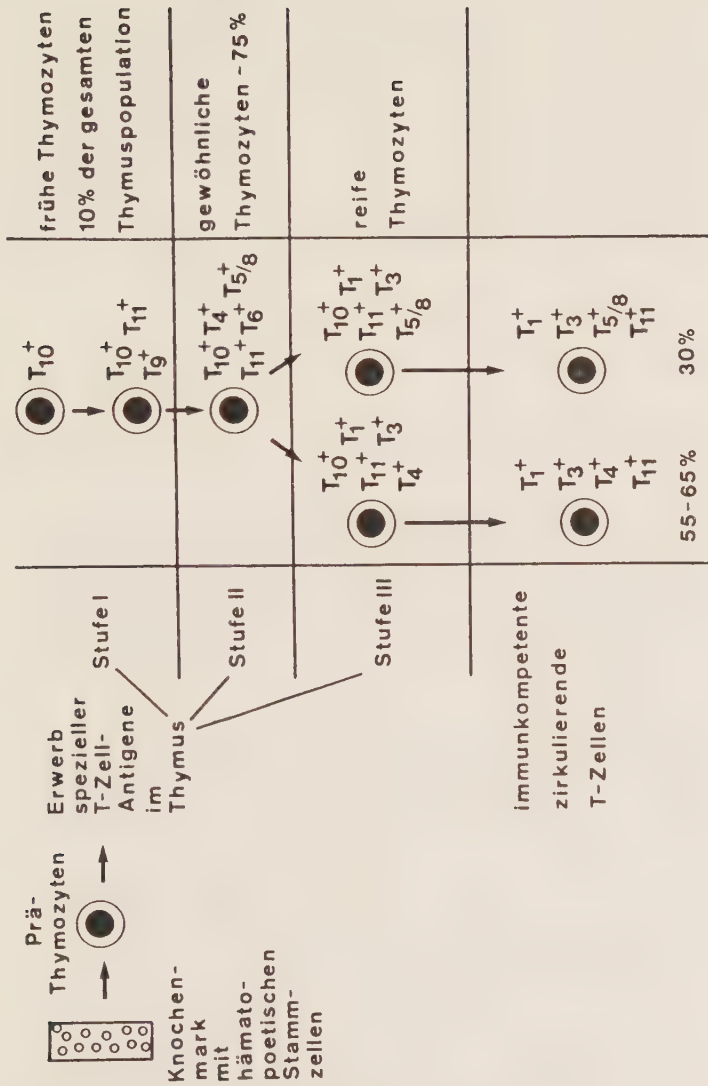


Abb. 2. T-Zelldifferenzierung.

GEHA, REINHERZ et al. nehmen an, daß ein Mangel an T-Suppressorzellen den hohen IgE-Werten zugrunde liegt: Die von ihnen untersuchten Patienten hatten erniedrigte T-Lymphozytenwerte (T-Gesamt) sowie selektiv erniedrigte Suppressorzellwerte. Daraus schlossen die Forscher, daß die Suppressorzellen eine Kontrollfunktion über die Produktion von IgE der Plasmazellen haben und diese Funktion auf Grund des Suppressorzellmangels gestört ist (29).

1.1.5. DiGeorge-Syndrom.

Beim DiGeorge-Syndrom liegt eine embryonale Entwicklungsstörung der 3. und 4. Kiemenbogentasche vor, die auf die 6. - 10. Schwangerschaftswoche angesetzt wird. Dies führt zu einer Aplasie bzw. Hypoplasie des Thymus (Reste des Thymusgewebes manchmal vorhanden) und der Nebenschilddrüsen. Auch andere Organe, die im gleichen Zeitraum gebildet werden, wie z.B. das Herz, das Gesicht, sind mitbetroffen (17,30).

Die Kinder leiden an einer hypocalzämischen Neugeborenenentetanie und einem T-Zelldefekt. Im weiteren Verlauf der Krankheit erkranken die Kinder deshalb häufig an Infektionen mit Viren, Pilzen, Protozoen und Bakterien.

Die Erkrankung scheint nicht erblich zu sein und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen (30).

Der Serumspiegel der Immunglobuline IgG und IgM liegt meist im Normbereich. IgE kann erhöht, IgA erniedrigt sein (17).

Die T-Lymphozyten sind stark erniedrigt. Das Verhältnis von Helfer- zu Suppressorzellen ist signifikant zu Gunsten der Helferzellen verschoben. Die

T-Zellfunktion ist gestört. Die Lymphozytenpopulation insgesamt ist nicht vermindert, da sich eine stark erhöhte B-Zellfraktion (80%) findet.

Vom oben genannten, vollständigen DiGeorge-Syndrom unterscheiden wir noch ein partielles DiGeorge-Syndrom: Das partielle DiGeorge-Syndrom ist neben den oben beschriebenen Organmißbildungen definiert als quantitativer T-Zellmangel mit normaler in-vitro-Funktion der T-Zellen und kaum erhöhter Infektanfälligkeit. Beim vollständigen DiGeorge-Syndrom liegt hingegen ein qualitativer und quantitativer T-Zelldefekt vor mit einem erhöhten Infektionsrisiko.

1.1.6. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID).

Bei den schweren kombinierten Immundefekten handelt es sich um die schwerste Form aller Immundefekterkrankungen. Die Krankheit tritt nur sehr selten auf (Inzidenz $1:10^5$), ist familiär gehäuft und folgt einem x-chromosomalem bzw. autosomal rezessivem Erbgang (76b).

Auf Grund eines ausgeprägten Lymphozytenmangels bei schwerer Thymushypoplasie leiden die Säuglinge an schweren rezidivierenden Infektionen, vor allem viraler Genese, und versterben meist vor Erreichen des 1. Lebensjahres.

Viele Patienten zeigen, außer bei retikulärer Dysgenese, eine Eosinophilie (76b). Die Immunglobuline sind auf Grund des B-Zellmangels meist niedrig.

Nach WHO lassen sich nach genetischen, enzymatischen, hämatologischen und immunologischen Gesichtspunkten 4 Untergruppen der kombinierten Immundefekte unterscheiden (s. hierzu Tabelle 1, S.10).

Tabelle 1. Untergruppen der schweren kombinierten Immundefekte nach neuester WHO-Nomenklatur.

Untergruppen	Funktioneller Ausfall	Zelluläre Defekte	Ort des Defektes	Vererbungsmodus
retikuläre Dysgenese = SCID mit leukopenie	humorale u. zelluläre Immunität, Phagozyten	T- u. B-Zellen u. Phagozyten vermindert	Stammzellen des hämatopoetischen Systems	autosomal-rezessiv
"Schweizer Typ"	humorale u. zelluläre Immunität	T- u. B-Zellen vermindert	lymphatische Stammzellen	autosomal-rezessiv
SCID mit Erythrozyten-adenosin-desaminase-Mangel	humorale u. zelluläre Immunität	T-Zellen vermindert mit oder ohne B-Zell-Veränderung	lymphatische Stammzellen oder frühe T-Zellen	autosomal-rezessiv
mit B-Zellen (Nezelof's Syndrom)	zelluläre Immunität mit oder ohne humorale Immunität	T-Zellen verändert B-Zellen vorhanden, Defekt möglich	frühe T-Zellen mit oder ohne frühe B-Zellen	x-chromosomal oder autosomal-rezessiv

Die effektivste Behandlungsmethode des SCID ist die Knochenmarktransplantation. Das Knochenmark wird hierbei von Blutsverwandten mit möglichst übereinstimmendem HLA-Antigenmuster genommen, um die Wahrscheinlichkeit einer "Graft-versus-Host"-Reaktion (GVH) niedrig zu halten.

Es werden in der Literatur bis 1980 80 erfolgreiche Knochenmarktransplantationen mit einer mittleren Überlebensrate von 6 Monaten angegeben (49). Die meisten Patienten haben jedoch keinen passenden Spender.

Um die T-Zell-induzierte GVH-Reaktion möglichst auszuschließen, versuchte man die Transplantation von T-Zell-freien Geweben wie fetaler Leber oder fetalem Thymus. Das Ergebnis war jedoch nicht befriedigend.

REINHERZ, GEHA et al. berichteten 1982 über die Möglichkeit einer Knochenmarktransplantation von nicht Antigen-ähnlichen Spendern. Bei diesem Verfahren werden die T-Lymphozyten mittels monoklonaler Antikörper aus dem Transplantat entfernt (73).

1.1.7. Variable kombinierte Immundefekte (CVID).

Eine Reihe von Patienten mit Immundefekten lassen sich nicht in die übliche WHO-Nomenklatur einordnen. Sie werden deshalb zur Gruppe der kombinierten variablen Immundefekte zusammengefaßt.

Der Immundefekt kann angeboren (chromosomaler Defekt) oder erworben (Virusinfektion) sein (36). Er tritt familiär gehäuft auf. Der Erbgang ist nicht gesichert. Die Krankheit manifestiert sich relativ spät, manchmal erst im Erwachsenenalter (36,76b,9).

Die Patienten erkranken gehäuft an viralen und bakteriellen Infektionen, einem Sprue-ähnlichen Syndrom, an gastro-intestinalen Tumoren sowie an perniziöser Anämie, Thrombozytopenie und Autoimmunerkrankungen.

Nach WHO unterscheidet man 3 Untergruppen der "common variable" Immundefekte:

1. CVID-Patienten mit vorwiegendem Antikörpermangel bzw. B-Zelldefekt:

Diese Erkrankung wird auch als primär erworbene Hypogammaglobulinämie bezeichnet (30). Die Patienten haben meist von mehr als einer Immunglobulinklasse (oder Isotypen) niedrige Serumwerte (vor allem IgG und IgA), jedoch werden fast immer einige Immunglobuline, meist IgM, produziert.

Die B-Zellwerte können bei dieser Erkrankung normal, stark erniedrigt oder sogar erhöht sein (36, 76b). Die B-Zellen erscheinen relativ unreif und wandeln sich oft nicht, trotz Antigenstimulierung, in Plasmazellen um. Die B-Zellen scheinen demzufolge für den Immundefekt verantwortlich zu sein.

Vereinzelt konnte man bei Patienten auch einen Mangel an T-Helferzellen nachweisen (36). Ferner zeigten eine Reihe von Patienten erhöhte Suppressor-Zellwerte, von denen man aber glaubt, daß sie keinen pathogenetischen Einfluß haben, sondern eine Folge der vermehrt auftretenden Infektionen sind (76b, 83). STRANNEGARD et al. konnten bei diesen Patienten auch eine signifikante Zunahme von Natural-Killer-Zellen (NK-Zellen) nachweisen (83).

2. CVID-Patienten mit vorwiegendem T-Zelldefekt:

Vereinzelt zeigen Patienten Immundefekte trotz intakter B-Zellen. Der Grund hierfür scheint ein Man-

gel an frühen T-Zellen bzw. T-Helferzellen zu sein. Auch ein Überschuß an Suppressorzellen wird angenommen (17,76b).

3. CVID-Patienten mit Antikörpern gegen B- oder T-Zellen:

Sehr selten fand man Fälle von CVID, die ihre Ursache in Antikörpern gegen B- oder T-Zellen haben (76b).

Bei CVID, wie bei vielen anderen Immundefekten, ist zur Zeit eine neue Therapie in Erprobung: verschiedene Aufbereitungen von Thymushormonen. Diese Thymushormone sollen bei geeigneten Empfängern folgendes bewirken:

1. Zunahme der T- und B-Lymphozytenzahl und Verbesserung ihrer Funktion.
2. Erhöhung der Mitogenstimulierbarkeit der Lymphozyten.
3. Erhöhung der NK-Zell-Aktivität.
4. möglicherweise eine Zunahme der Immunglobuline.

Bei einem unserer Patienten wurde ein boviner Thymusextrakt mit Namen T_{p1}-Serono^R verwendet.

1.2. AIDS und Hämophilie.

Die Definition des "acquired immune deficiency syndrom's" nach den Centers for Disease Control (CDC), Atlanta, USA, lautet: AIDS ist eine Erkrankung bei früher gesunden Patienten, bei denen neben einem Defekt der zellulären Immunabwehr opportunistische Infektionen (z.B. Pneumocystis carinii) und untypische Krebserkrankungen (z.B. Kaposi-Sarkom) vorkommen, ohne daß eine andere bekannte Immundefekterkrankung oder eine Infektion diese Krankheitssymptome verursacht (86,95).

Die ersten Fälle von AIDS traten nach retrospektiven Studien bereits 1978 auf. Bis Ende 1984 waren 8246 Menschen in den USA, 762 Menschen in Europa und 135 Leute in der BRD gesichert an AIDS erkrankt. Mehr als 3000 Patienten waren bis zum 31.12.84 an AIDS verstorben (Europa: 376) (13,16,87).

Die Hauptrisikogruppen in den USA waren auch 1984 nach wie vor Homosexuelle und Bisexuelle (73%), Drogensüchtige (17%), Haitianer (4%) sowie Hämophile (1%) und Empfänger von Bluttransfusionen (1%) (87).

Unter den Europäern war die Verteilung auf die Risikogruppen etwas anders: 85% waren homo- oder bisexuell, 2% waren drogenabhängig und 1% sowohl drogenabhängig wie homosexuell. 3% der erkrankten Europäer waren hämophil und bei ca. 9% konnte kein eindeutiger Risikofaktor nachgewiesen werden. Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei ca. 10:1. 7 Kinder und Jugendliche, gebürtig in Europa, waren bis Ende 1984 an AIDS erkrankt, 4 davon waren hämophil (16).

Es kann als gesichert angenommen werden, daß die Ursache für AIDS eine Infektion mit einem lymphotropen Retrovirus ist, der als "humanes T-Zell-lymphotropes Retrovirus Typ III" (HTLV-III-Virus) bezeichnet wird. Das HTLV-III-Virus befällt Zellen des Immunsystems und

zwar vor allem T-Helferzellen. Die Vermehrung des Virus in diesen Zellen führt zu deren Zerstörung.

Das Virus konnte im Blut, in der Samenflüssigkeit, im lymphatischen Gewebe, im Speichel und in der Tränenflüssigkeit nachgewiesen werden.

Die Übertragung erfolgt, ähnlich wie beim Hepatitis-B-Virus, durch parenterale Inokulation von Erreger-haltigen Körperflüssigkeiten und Blutprodukten. Für die Annahme, daß AIDS durch eine Hepatitis-B-Impfung übertragen werden kann, sprach bis 1984 nichts (12).

Die Inkubationszeit der Erkrankung liegt zwischen 2 - 4 Jahren, kann aber auch länger sein.

Die Lebenserwartung der AIDS-Patienten ist stark reduziert: 80% aller Menschen mit manifestem AIDS versterben innerhalb der nächsten 3 Jahre (87).

Der klinische Verlauf des AIDS gliedert sich in 3 Stadien: eine Inkubationsphase, ein Zwischenstadium mit Lymphadenopathie und ein Stadium mit manifestem Immundefekt. Jedes dieser 3 Stadien zeichnet sich durch ein eigenes klinisches Bild und einen eigenen Laborbefund aus (s. Tabelle 2, S.16).

Bei den opportunistischen Infektionen handelt es sich vor allem um Infektionen mit Pneumocystis carinii, Cytomegalie-, Hepatitis-B- und Herpes-simplex-Virus, Candida albicans, Toxoplasma gondii u.v.a. mehr.

Das Kaposi-Sarkom, bisher besonders in Äquatorialafrika verbreitet, findet sich bei ca. 30% aller AIDS-Kranken. Aber auch Lymphome des Gehirns und Non-Hodgkin-Lymphome kommen typischerweise bei AIDS vor.

Bei 95% aller Patienten treten generalisierte Lymphadenopathien auf, wobei meist 3 Lymphknotengruppen befallen sind: cervikal, axillär und inguinal.

Tabelle 2. Klinischer Verlauf des AIDS und Laborbefunde (modifiziert nach dem Merkblatt Nr.43 vom 3.3.85 des Bundesgesundheitsamtes und nach H.J.WILDGRUBE).

Stadium	Zeitraum	klinisches Bild	Diagnostik
I Inkuba- tionszeit	Monate bis 2 Jahre und mehr	keines	HTLV-III-Antikörper-Nachweis, Personen aus Risikogruppen.
II Lymph- adeno- pathie	bis mehr als 3 Jahre	unspezifisch; generalisierte Lymphknoten- schwellung, Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit, Leistungsabfall, Gewichtsverlust, Durchfälle, Exantheme und andere vieldeutige Symptome.	HTLV-III-Antikörper-Nachweis, unspezifische Blutbildveränderungen, evtl. Leukozytose, selten Lymphopenie, IgG und IgA leicht erhöht, T-Suppressorzellen erhöht, T-Helferzellen erniedrigt.
III mani- fester Immun- defekt	Monate bis Jahre	Immundefektsyndrom; isolierte/kombinierte rezidivierende Infekte mit opportunistischen Erregern, Kaposi-Sarkom, Neoplasien des RMS, Neuropathien, Retinopathien.	HTLV-III-Antikörper-Nachweis, Lymphopenie, T-Helferzellen stark erniedrigt oder fehlend, Verhältnis T_H/T_S langdauernd unter 0,5; Tuberkulinergie, Lymphozytenstimulierbarkeit reduziert, Immunglobuline unauffällig, Anämie, Leukopenie, evtl. Thrombozytopenie.

Laborchemisch finden sich folgende Auffälligkeiten:

- starke Verminderung oder fast völliges Fehlen der T-Helferzellen und Erniedrigung des T_H/T_S -Quotienten unter 1,2;
- Lymphopenie, Anämie, Thrombopenie und evtl. Leukopenie;
- Erhöhung einzelner oder aller Immunglobulinfraktionen;
- vermehrt zirkulierende Immunkomplexe;
- fehlende in-vitro-Stimulierbarkeit der Lymphozyten;
- kutane Anergie;
- verminderte Anzahl ruhender B-Lymphozyten und erhöhte Anzahl ausdifferenzierter B-Zellen (47).

Zur Diagnose einer HTLV-III-Infektion bedient man sich des Nachweises spezifischer Antikörper. Als Routinemethode dient ein "enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA). Auch andere Nachweismethoden wie Immunfluoreszenz, "radioimmunopraecipitation assay" (RIPA) oder Immunoblotting sind möglich, ebenso ein direkter Erregernachweis.

WEISS, 1985, fand unter Verwendung eines ELISA, daß bei 88. AIDS-Patienten 82% HTLV-III-positiv, 16% grenzwertig positiv und 2% HTLV-III-negativ waren. Im Gegensatz dazu, fiel der Test nur bei 1% von 297 freiwilligen Blutspendern positiv aus (92).

Eine spezifische AIDS-Therapie existiert zur Zeit noch nicht. Die Therapie beschränkt sich deshalb auf die Behandlung der Infektionen und Neoplasien.

Nachdem AIDS bei Erwachsenen beschrieben worden war, fand man ab Mitte 1980 auch bei Kindern einen zellulären Immundefekt, der dem der Erwachsenen in Klinik und Labor sehr ähnlich ist.

Bis März 1985 waren in den USA 104 pädiatrische AIDS-Fälle bekannt (40). Nach SCOTT, 1984, unterscheidet sich das kindliche AIDS nur durch das Fehlen einer Lymphopenie vom AIDS des Erwachsenen. Auch das Kaposi-Sarkom, bisher nicht

bei Kindern gefunden, wurde von SCOTT bei Kindern beschrieben (78).

Die meisten Kinder mit AIDS stammen aus einer AIDS-Risiko-Population. THOMAS et al., 1984, untersuchten 35 AIDS-krankte Kinder und fanden, daß bei den meisten Kindern mindestens ein Elternteil aus einer AIDS-Risikogruppe stammte. 3 Kinder hatten sogar einen Elternteil mit AIDS. Ein Kind hatte eine Transfusion von einer Person erhalten, die später AIDS bekam (84).

Hämophilie ist die häufigste hereditäre Koagulopathie mit ca. 6000 Patienten in der BRD. Die Ursache der Hämophilie ist eine x-chromosomal rezessiv vererbte Aktivitätsminderung der Gerinnungsfaktoren Faktor VIII (=Hämophilie A) und Faktor IX (=Hämophilie B). Hämophilie A ist etwa 5x so häufig wie Hämophilie B.

Die Hämophilie A läßt sich je nach Restaktivität des Faktors VIII in verschiedene Schweregrade unterteilen:

15 - 35% Restaktivität:	Subhämophilie
5 - 15%	" : leichte Hämophilie
1 - 5%	" : mittelschwere Hämophilie
unter 1%	" : schwere Hämophilie

Bei Hämophilie A besteht ein Mangel an antihämphilem Globulin (=AHG). Die Substitution dieses Globulins ist die gängige Therapie dieser Hämophilie-Form. Es gibt hierzu eine Reihe von lyophilisierten AHG-Präparaten sowie Kryopräzipitate von humanem Plasma.

Die Substitutionstherapie ist nicht ganz problemlos, da es zu allergischen oder pyrogenen Reaktionen auf Faktor VIII-Präparate kommen kann. Auch eine Bildung von Iso-Antikörpern gegen Faktor VIII kann vorkommen (Hemmkörperhämophilie) ebenso die Übertragung einer Hepatitis.

Zur Substitution bei Hämophilie B verwendet man Faktor IX-Konzentrat oder Prothrombinkomplex (PPSB).

Patienten mit Hämophilie gehören zur AIDS-Risikogruppe. Patienten mit Hämophilie B sind zwar z.T. HTLV-III-positiv (s. KITCHEN, 1984, 43), einen gesicherten AIDS-Fall bei einem Hämophilie B-Patienten konnte ich jedoch bis dato nirgends in der Literatur finden.

Bei Hämophilie A scheinen vor allem Patienten, die mit Faktor VIII-Konzentrat behandelt werden, AIDS-gefährdet zu sein. Untersuchungen von LEDERMANN, 1983, et al. (48) an klinisch gesunden, klassischen Hämophilen zeigten, daß nur Patienten, die mit Faktor VIII-Konzentrat behandelt worden waren, pathologische, AIDS-verdächtige Laborwerte hatten. Patienten, die mit Kryopräzipitat behandelt worden waren, unterschieden sich nicht von den gesunden Kontrollpersonen. MENITOVE et al., 1983, fanden bei einer ähnlichen Untersuchung bei 57% der FVIII-behandelten Patienten pathologische T-Zellwerte. Hingegen zeigte keiner der Kryopräzipitat-behandelten Leute eine pathologische Veränderung (56). Ein FVIII-Präparat wird aus Plasma von 2000 - 5000 verschiedenen Spendern gewonnen, während ein Kryopräzipitat aus jeweils einem Einzelspender hergestellt wird. FVIII-behandelte Patienten sind somit einem großen Spenderpool ausgesetzt, wodurch das Risiko mit HTLV-III-Virus infiziert zu werden, stark zunimmt (22).

2. Herstellung und Anwendung der monoklonalen Antikörper.

2.1. Entwicklung und Herstellung der monoklonalen Antikörper.

Die Herstellung monoklonaler Antikörper durch MILSTEIN und KÖHLER war das Ergebnis einer in Immunologie und Zellbiologie kontinuierlich ablaufenden Entwicklung, die es schließlich ermöglichte, B-Lymphozyten in vitro zu züchten und hier zu einer Antigen-spezifischen Antikörpersekretion zu bringen.

Grundlegend war die Erkenntnis, daß jeder B-Zellklon nur einen Antikörper erzeugen kann. Zu Beginn der 60er Jahre wurde es dann möglich, Tumorzellen von Mäusen in Kultur mit Hilfe von inaktiviertem Sendai-Virus zu fusionieren (3). POTTER, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, gelang es 1972, maligne entartete Plasmazellen aus Mäuseplasmozytomen über unbegrenzte Zeit zu züchten. Die Myelomzellen synthetisierten jedoch nur Antikörper gegen irgendein Antigen "ihrer Wahl" (54).

SCHWABER, Boston, fusionierte 1973 menschliche B-Lymphozyten mit den Myelomzellen einer Maus. Das entstandene Mensch-Maus-Hybridom hatte von den Myelomzellen die Unsterblichkeit, von den B-Lymphozyten die Fähigkeit, Antikörper zu synthetisieren, geerbt. Auch diese Hybridome sezernierten noch unspezifische Antikörper gegen irgendein unbestimmtes Antigen.

1974 immunisierten KÖHLER und MILSTEIN im Labor für Molekularbiologie des Medical Research Council in Cambridge, England, eine Maus mit Schaferythrozyten. Sie fusionierten dann die Milzzellen der Maus mit Myelomzellen einer anderen Maus. Das entstandene Maus-Maus-Hybridom erzeugte in vitro Antikörper, die mit hoher Spezifität und Affinität das zur Prägung verwendete Antigen banden: der monoklonale Antikörper war geboren!

Mitte der 70er Jahre wurde der Sendai-Virus durch Polyäthylenglykol ersetzt und RINGERTZ und SAVAGE entwickelten ein Selektivmedium, um Hybridzellen von ihren nicht hybridisierten Elternzellen zu trennen.

1980 verschmolz eine Forschergruppe aus Stanford menschliche Myelomzellen mit sensibilisierten menschlichen B-Lymphozyten zu einem Mensch-Mensch-Hybridom. 1981 wurden erstmals monoklonale Antikörper in der Therapie eingesetzt.

Anhand des von KÖHLER und MILSTEIN entwickelten Verfahrens soll nun die Herstellung monoklonaler Antikörper beschrieben werden (s. auch Abb.3, S.23).

Um B-Lymphozyten in vitro am Leben zu erhalten und ihre Fähigkeit, Antikörper zu produzieren, weiterhin zu bewahren, erzeugten die Forscher ein Maus-Maus-Hybridom aus B-Lymphozyten und den maligne entarteten und in vitro "unsterblichen" Zellen eines Plasmozytoms.

Die Produktionsreihe beginnt mit der Immunisierung einer Maus mit dem gewünschten Antigen. Nach 3 - 4 Tagen, wenn der Immunisierungsstatus der Maus am günstigsten ist, wird die Milz entnommen und aus der Milz isolierte B-Lymphozyten werden in mehreren Gefäßen mit Zellen einer bekannten Myelomlinie inkubiert. Hierbei wird Polyäthylenglykol als fusionierende Substanz zugesetzt.

Die entstandenen Hybridome werden, um eine Überwucherung der Hybridome zu vermeiden, in einem Medium weitergezüchtet, das die nicht fusionierten Elternzellen abtötet. Die Hybridzellen können nun unbehindert wachsen und Kolonien bilden. Jede dieser Kolonien stellt einen Klon dar.

Nun wird mit der Testung der produzierten Antikörper begonnen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß einerseits die Hybridome manchmal Antikörper nicht nur von seiten der Lymphozyten, sondern auch von seiten der Myelomzellen produzieren, andererseits mehrere Antikörper gegen ein Antigen gebildet werden. Daraus resultiert, daß die verschiedenen Antikörper getrennt werden müssen (17).

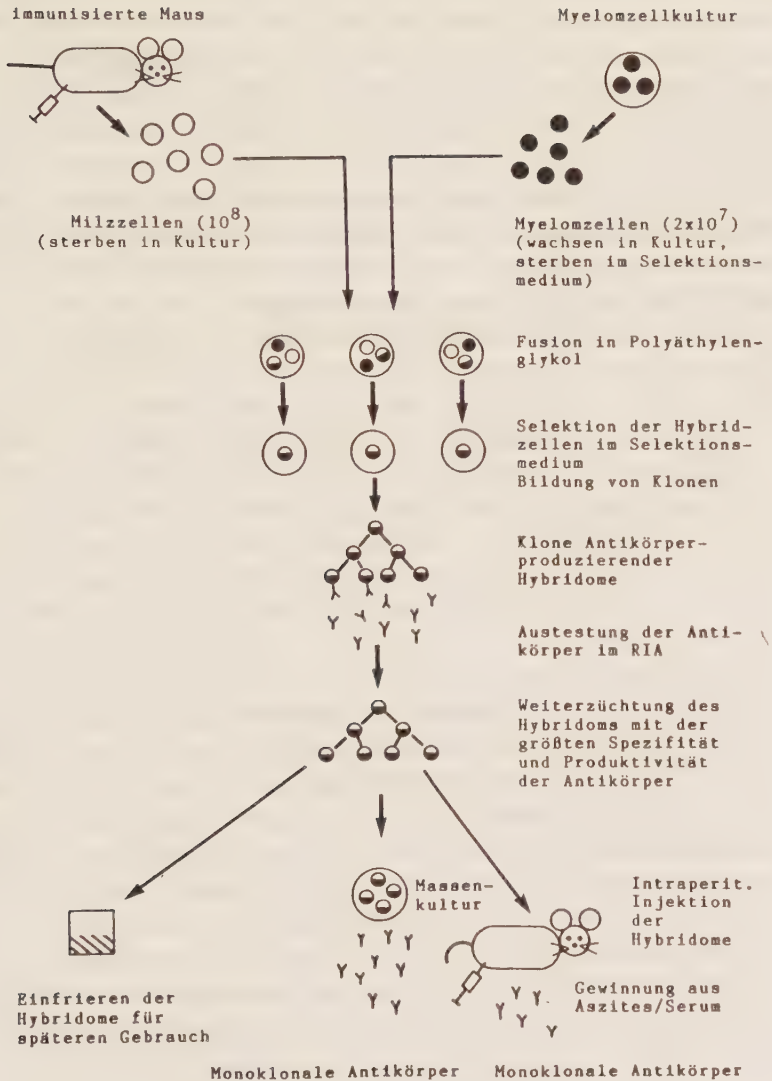


Abb.3. Schema der Herstellung monoklonaler Antikörper.

Diese Auftrennung erfolgt mittels ELISA oder Radioimmunoassay (RIA), wobei zunächst nach den Antikörpern mit der größten Spezifität und Affinität zum Antigen gesucht wird. Sind diese gefunden, wird der Antikörper mit der größten Produktivität ausgewählt. Dieser wird weitergezüchtet, um die Homogenität des Immunglobulins zu gewährleisten. Die Antikörper-Zelllinie kann für späteren Gebrauch eingefroren und bei Bedarf wieder weitergezüchtet werden. Die Zellen können auch, um die Ausbeute zu steigern, einer Maus intraperitoneal injiziert und die Antikörper aus der entstandenen Aszitesflüssigkeit bzw. aus dem Serum der Maus isoliert werden.

Eine erfolgreiche Fusion ist, trotz des Versuchs optimale Bedingungen zu schaffen, ein relativ seltenes Ereignis ($1:10^5$), so daß mindestens 10^8 Milzzellen, also alle Zellen einer gut immunisierten Maus, verwendet werden müssen, um 500 - 1000 Hybridome zu erhalten. Die Hälfte dieser Hybridome wird Immunglobuline synthetisieren und 1% bis 10% davon Antikörper, die spezifisch mit dem injizierten Antigen reagieren (23).

Am stabilsten haben sich bisher Maus-Maus- und Maus-Ratte-Hybridome erwiesen. Andere Interspezies-Hybridzellen sind selten stabil und verlieren leicht Chromosomenmaterial. GIGLIOTTI et al. berichteten 1984 über eine erfolgreiche Produktion von Mensch-Maus-Hybridomen aus menschlichen Lymphozyten und Mäusemyelomzellen. Eine Möglichkeit Mensch-Mensch-Hybridome herzustellen besteht darin, menschliche Lymphozyten einer immunsupprimierten Maus zu injizieren, das Antigen der Maus zu spritzen und die dann gegen dieses Antigen immunisierten menschlichen Lymphozyten wieder aus der Maus zu gewinnen und mit menschlichen Myelomzellen zu fusionieren.

2.2. Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern.

2.2.1. Charakterisierung der humanen B- und T-Lymphozyten.

1. T-Lymphozyten: Bis zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern verfügte man bereits über eine Reihe von Oberflächenmarkern zur Charakterisierung von Thymozyten und T-Lymphozytenunterklassen im peripheren Blut sowie zur Stadieneinteilung der T-Zellentwicklung. Die Maus ist hierbei das bestuntersuchte Versuchstier. So verwendete man das Thymus-Leukämie-Antigen (TL), das Thymozyten-1-Antigen (Thy1) und das Lymphozyten-1-2-3-Antigensystem (Lyt1,2,3), das als Vorläufersystem des humanen OKT-monoklonalen-Antikörpersystems gewertet werden kann.

Beim Menschen verwendete man als Oberflächenmarker die Rosettierung von Schaeferythrozyten (SRBC-Rezeptoren), die Rezeptoren für den Fc-Anteil für IgG und IgM (T_{μ} u. T_{γ}) und das humane T-Zell-Antigen (HTLA) (s. Tabelle 3, S.27) (58).

Diese Verfahren gaben bereits einen relativ guten Einblick in die verschiedenen T-Zellfunktionen, waren für die Klinik auf Grund der Heterogenität der Antikörper und der komplizierten Absorptionsvorgänge, die für die Herstellung von spezifischen Heteroantisera nötig waren, aber von begrenztem Wert. Die Herstellung monoklonaler Antikörper reduzierte rasch die Probleme, die man bisher mit den polyklonalen Antikörpern hatte.

Verschiedene Labore produzieren heute eine Reihe von monoklonalen Antikörpern gegen einen großen Teil der Blutzellen und benennen diese Marker von Labor zu Labor verschieden. Auch die Normalwerte der Zellarten schwanken je nach Antikörper und Labor. Ich beziehe mich bei meinen weiteren Ausführungen auf das OKT-System, da dies das in der Literatur am meisten verwendete monoklonale Antikörpersystem ist.

Im folgenden stelle ich die 3 wichtigsten Untersuchungen auf T-Zellen mit monoklonalen Antikörpern dar.

1. Nachweis der gesamten T-Zellpopulation:

Zum Nachweis der gesamten T-Zellpopulation (T_G) werden OKT11- und OKT3- bzw. OKT1-Antikörper verwendet. OKT11⁺-Zellen sind identisch mit den E-Rosettentest-positiven Zellen d.h. mit allen T-Zellen unabhängig vom Reifegrad und der Funktion. Die OKT3⁺- bzw. OKT1⁺-Zellen sind eine etwas kleinere Zellpopulation, die alle aktiven, im Blut zirkulierenden T-Zellen enthält (5,44).

2. Nachweis der T-Zelluntergruppen und deren Funktion:

OKT4 kennzeichnet die Helfer-/Induktor-Zellen (T_H) und somit ca. 65% der peripheren T-Zellen. OKT8/5 kennzeichnet die zytotoxischen/Suppressor-Zellen (T_S). Diese machen in der Regel ca. 35% der peripheren T-Zellen aus.

Obwohl die Suppressor-Helfer-Populationen beide umrissene Aufgaben haben, können Zwischenwirkungen zwischen OKT4⁺- und OKT8/5⁺-Zellen untereinander und zu den anderen Blutzellen festgestellt werden. So sind die OKT4⁺-Zellen nötig, um die Entwicklung der zytotoxischen T-Zellen zu fördern und die B-Zellen bei Proliferation und Differenzierung in Plasmazellen zu unterstützen. Die OKT8⁺-Population unterdrückt die B-Zelldifferenzierung und Immunglobulinproduktion und aktivierte OKT8⁺-Zellen vermindern die Produktion von zytotoxischen T-Zellen über negative Induktion.

3. Differenzierung der T-Zellentwicklung:

Die Entwicklung reifer T-Zellen findet im Thymus statt und geht mit signifikanten Änderungen der Zelloberflächenantigene einher (s. Abb.2, S.7). Die frühen Thymuszellen besitzen Antigene gemeinsam mit einigen Knochenmarktumorzellen: OKT10⁺, OKT11⁺ und OKT9⁺ (Stufe I).

Im weiteren Verlauf der Entwicklung bilden die Thymuszellen der Rinde spezifische T-Zellantigene aus: OKT6⁺,4⁺,5⁺,8⁺ und haben nun den Phänotyp OKT10⁺,6⁺,4⁺,5⁺,8⁺,11⁺ (Stufe II).

Die Thymozyten wandern nun in das Mark ein, verlieren das OKT6⁺-Antigen, teilen sich in OKT4⁺,10⁺,11⁺- und OKT5⁺,8⁺,10⁺,11⁺-Untergruppen auf und erwerben gleichzeitig OKT1⁺- und OKT3⁺-Antigen (Stufe III).

Nun werden die reifen Thymozyten ins periphere Blut entlassen und verlieren die OKT10⁺-Aktivität (Stufe IV). Die OKT1⁺,3⁺,4⁺,11⁺- und OKT1⁺,3⁺,5⁺,8⁺,11⁺-Untergruppen sind nun als Helfer- und Suppressorzellen tätig.

Tabelle 3. Gegenüberstellung: verwendete Oberflächenmarker vor Entwicklung der monoklonalen Antikörper und zur Zeit verwendete OKT-Antikörper.

herkömmliche Marker	nachgewiesene Zellart	monoklonaler Antikörper
Schafserthrozyten-Rezeptor	periphere T-Zellen Thymuszellen	OKT3, OKT1 OKT10
Fc-Rezeptor für IgG (T _Y) IgM (T _μ)	T-Suppressorzellen T-Helferzellen	OKT5/8 OKT4
Humanes T-Zell-Antigen (HTLA)	T-Zellen Thymuszellen	OKT11 OKT10
Ia-like-Antigen	einige aktivierte T-Zellen	OKIal

B-Lymphozyten: Wie bei den T-Lymphozyten gibt es auch bei den B-Lymphozyten eine Reihe von Oberflächenmarkern, die für eine Untersuchung der B-Zell-Ontogenese und die Charakterisierung von B-Zellen verwendet werden können:

Oberflächenimmunglobulin-Rezeptoren (Ig-Rezeptoren), Rezeptoren für den Fc-Anteil von Immunglobulinen (Fc-Rezeptor),

Rezeptoren für das Komplement C_3 (C_3 -Rezeptor), Ia-like-Antigene und Mäuseerythrozytenrezeptoren (MRBC) (s. unten Tabelle 4).

Die OKT-Serie bietet mit OKIa1 einen monoklonalen Antikörper an, der sich gegen das menschliche HLA-DR-Antigen richtet (5). OKIa1 reagiert somit mit der breiten Mehrheit der B-Lymphozyten. Ferner kann man mit OKT10 B-Zellen im Knochenmark und aktivierte B-Zellen nachweisen (s. Tabelle 5, S.30).

Tabelle 4. B-Zell-Ontogenese dargestellt an Hand von Oberflächenmarkern (modifiziert nach F.BERTHOLD (7)).

Zelltyp	Oberflächenmarker
Stammzelle	--
Prä-B-Zelle	Mäuseerythrozyten-Rezeptor (MRBC) + Ia-like-Antigen +
unreife B-Zelle	MRBC + Ia-like-Antigen + Ig-Rezeptor + Fc-Rezeptor +
reife B-Zelle	MRBC + Ia-like-Antigen + Ig-Rezeptor + Fc-Rezeptor + C_3 -Rezeptor +
Plasmazelle	MRBC - Ia-like-Antigen - Ig-Rezeptor - Fc-Rezeptor - C_3 -Rezeptor -

2.2.2. Differenzierung anderer Zellen des weißen Blutbildes.

Neben B- und T-Lymphozyten lassen sich mit monoklonalen Antikörpern vor allem auch Natürliche Abwehrzellen (Natural Killer Cells = NK), Monozyten und Granulozyten nachweisen.

NK-Zellen: Bei den NK-Zellen handelt es sich nach neuesten Erkenntnissen um "morphologisch große granulierten Lymphozyten ("large granular lymphocytes" = LGL), die entweder aus Vorstufen der im Knochenmark gebildeten T-Lymphozyten entstehen oder aus einer eigenständigen Entwicklungsreihe hervorgehen, und die Mangels entsprechender Marker-Zuordnung zur T- oder B-Reihe oft als 'O-Lymphozyten' oder als 'dritte Population' eingeordnet werden" (R.GROSS, 1983, 34).

Die NK-Zellen machen ca. 10% der Gesamtlymphozytenpopulation aus. Die Aktivität der NK-Zellen ist eng an die Produktion und Wirkung von Interferon gebunden. Die Hauptaufgaben der NK-Zellen scheinen in der Zerstörung von Tumorzellen und Aktivitäten gegen Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten zu liegen. Von der OKT-Serie bindet vor allem OKM1 die NK-Zellen. Ferner kommen noch OKT10 und OKIa1 für den NK-Zellnachweis in Frage. Letztere Antikörper haben jedoch eine geringere Spezifität als OKM1. Das zur Zeit spezifischste Antikörper gegen NK-Zellen ist das HNK1-Antikörper. Dieses stammt jedoch nicht aus der OKT-Serie.

Monozyten: Monozyten können mit OKM1 und zum Teil mit OKIa1 differenziert werden.

Granulozyten: Granulozyten werden von OKM1 erfaßt.

Andere nachweisbare Blutbestandteile s. Tab.5, S.30.

Tabelle 5. Übersicht über die Qualität und Spezifität der gängigsten OKT-Antikörper modifiziert nach Orthomune.

monoklonaler Antikörper	Immunglobulinunterklasse	Molekulargewicht des Antigens	Spezifität
OKT 3	IgG _{2a}	19.000 Dalton	reife T-Zellen, Thymozyten Stufe II, Splenozyten
OKT 4	IgG _{2b}	60.000 Dalton	Helfer-T-Lymphozyten, Thymozyten Stufe II + III, Splenozyten
OKT 6	IgG ₁	49.000 und 12.000 Dalton	Thymozyten Stufe II
OKT 8	IgG ₂	31.000 Dalton	Suppressor-T-Lymphozyten, Thymozyten Stufe II + III, Splenozyten
OKM 1	IgG _{2b}	170.000 Dalton	Monozyten, Granulozyten, Natural-Killer-Zellen
OKIa 1	IgG ₂	34.000 und 29.000 Dalton	B-Lymphozyten, Monozyten, aktivierte T-Zellen
OKT 9	IgG ₁	94.000 Dalton	proliferierende Zellen einschließlich frühe Stammzellen des hämatopoetischen Systems, aktivierte Lymphozyten, Tumorzellen, Thymozyten der Stufe I
OKT 10	IgG ₁	46.000 und 12.000 Dalton	vorwiegend Vorläuferzellen: frühe hämatopoetische Stammzellen, Thymozyten Stufe I, II und III, einigige Monozyten, TdT ⁺ und B-Zellen im Knochenmark, Myeloblasten, Promyelozyten, aktivierte T- und B-Zellen, zirkulierende NK-Zellen
OKT 11	IgG ₂	45.000 Dalton	alle T-Zellen unabhängig vom Reifegrad = Thymozyten Stufe I, II und III und reife T-Zellen, Knochenmarks-Lymphozyten

2.2.3. Bedeutung der monoklonalen Antikörper für die klinische Diagnostik.

Monoklonale Antikörper können nicht nur bei Erkrankungen des Immunsystems erfolgreich zur Diagnostik eingesetzt werden, sondern auch bei einer Reihe anderer Krankheiten und bei der Transplantationsüberwachung.

1. Lymphome und Leukämien:

Monoklonale Antikörper können sehr gut zur Einteilung der Leukämien und Lymphome verwendet werden. So kann man zwischen B-, T- und O-Lymphozytenleukämien unterscheiden und man erhält wichtige Informationen über den Reifegrad der malignen T-Zellen. Bei Untersuchungen der T-Zell-ALL zeigte sich, daß sich die meisten Leukämien dieser Art von frühen Thymozyten oder Prothymozyten herleiten, nur eine Minderheit stammt von common-Thymozyten (= c-Thymozyten) oder reifen T-Lymphozyten (OKT3⁺-Zellen) ab (4,70).

Leukämie-Zellen der O-Zellen-ALL reagieren mit keinem OKT-Antikörper. Eine große Zahl von Helferzellen (OKT4⁺) wurde beim Sézary-Syndrom und bei Mycosis fungoides gefunden (4).

2. Infektionskrankheiten:

Eine Reihe von Infektionskrankheiten, die durch Viren (Mononukleose, Cytomegalie, Hepatitis A und B), Bakterien (Lepra), Pilze und Parasiten verursacht werden, gehen mit vorübergehender oder chronischer Immunsuppression einher. Die typischen Parameter sind eine Zunahme der OKT8⁺-Suppressorzellen und eine Abnahme der OKT4⁺-Helferzellen. Hieraus resultiert eine Abnahme des OKT4/OKT8-Quotienten unter 1 (4,70).

3. Autoimmunerkrankungen:

Der hervorstechendste Parameter bei Untersuchungen von Autoimmunerkrankungen mit dem OKT-System ist die Erhöhung des OKT4/OKT8-Quotienten. Diese findet sich bei vielen Patienten mit z.B. primär chronischer Polyarthrit, Sjögren-Syndrom, multipler Sklerose, Myasthenia gravis, Pemphigus vulgaris, hämolytischer Anämie, idiopathischer Thrombozytopenie und membranöser Glomerulonephritis. Die Erhöhung des Quotienten resultiert in einer Abnahme der OKT8-Suppressorzellen, während die OKT4-Helferzellen meist normale Werte aufweisen (4,70).

4. Transplantationsüberwachung:

Die Überwachung von Transplantationen mit monoklonalen Antikörpern steht noch am Anfang, doch haben sich bereits folgende Befunde manifestiert:

Bei immunsupprimierten Empfängern allogener Nierentransplantate zeigt sich während einer Abstoßungsreaktion ein signifikant erhöhter OKT4/OKT8-Quotient, wohingegen bei niedrigem Quotienten nur sehr selten eine Abstoßung erfolgt. Für die Überwachung von Transplantierten ist wichtig, daß der Quotient bereits 5 Tage vor dem Auftreten der Abstoßungsreaktion bei den meisten Patienten signifikant erhöht ist (24).

Patienten, die Knochenmark transplantiert bekamen, zeigen verringerte Helfer- und Suppressorzellwerte, woraus eine Abnahme des OKT4/OKT8-Quotienten resultiert. Die Suppressorzellen erholen sich innerhalb von 3 Monaten und bleiben dann für einige Jahre unnormale hoch (ATKINSON et al., 1982, de BRUIN et al., 1981, 33). Die Abnahme des OKT4/OKT8-Quotienten erfolgt unabhängig davon, ob der Empfänger allogenes, syngenes oder autogenes Transplantat erhalten hat und unabhängig davon, ob sich eine akute oder chronische "Graft-versus-Host"-Reaktion (GVH) entwickelt hat. Die Erholung der Suppressorzellen

korreliert mit der seit der Transplantation vergangenen Zeit und nicht mit dem Abklingen einer akuten oder chronischen "Graft-versus-Host"-Reaktion (33).

3. Eigene Untersuchungen.

3.1. Untersuchungsmethoden und Materialnachweis.

Die Untersuchungen des Blutes auf die verschiedenen mononukleären Zellfraktionen geschieht mittels der Methode der indirekten Immunfluoreszenz: Nach erfolgter Isolierung werden die Zellen mit monoklonalen Antikörpern markiert. Die monoklonalen Antikörper ihrerseits werden mit einem fluoreszierenden Antikörper markiert, um die Auszählung der verschiedenen Zellarten im Immunfluoreszenzmikroskop zu ermöglichen.

- Bei jedem Untersuchungsgang wird das Blut einer gesunden Kontrollperson mit untersucht.
- Eine Testdurchführung dauert, je nach Patientenzahl, ca. 6 - 7 Stunden.
- Die Arbeitsgänge werden, sofern nicht anders vermerkt, bei Zimmertemperatur (20°C) durchgeführt.
- Die Angaben bei der Versuchsdurchführung beziehen sich jeweils auf die Untersuchung von einer Blutprobe.

3.1.1. Isolierung der mononukleären Zellen.

Material: - Röhrchen Falcon 2025 und 2027

- Pasteurpipetten
- Neubauer-Zählkammer
- PBS-Lösung (1x phosphat buffered Saline-Lösung) als Zellwaschlösung
- Ficoll-Isopaque D3 1,077 (= Dichte von 1,077 g/ml bei 20°C) als Lymphozyten-isoliermedium

Durchführung:

- Pro Patient bzw. Kontrollperson werden 5 - 10ml Heparinblut abgenommen. Das Blut darf höchstens 2 Tage gelagert werden und zwar nur bei Zimmertemperatur.
- Je 1 Teil Blut (ca. 5ml) wird mit 2 Teilen PBS-Lösung gut durchmischt.
- In 2 Röhrchen (Falcon 2025) werden je 3ml Ficoll-Isoopaque-Lösung gegeben. Das Blut-PBS-Gemisch wird vorsichtig darübergeschichtet. Hierbei ist darauf zu achten, daß das Blut nur ganz langsam entlang des Reagenzglases auf das Isoliermedium läuft und sich nicht damit vermischt.
- Die Röhrchen werden nun 30 - 40 Minuten lang bei 1800 U/min. zentrifugiert. Der Endpunkt der Zentrifugation ist dann erreicht, wenn scharf getrennte Zellschichten vorliegen.
- Mit einer Pasteurpipette wird der Überstand an Plasma abgesaugt und verworfen. Dann wird der mononukleäre Zellring ganz vorsichtig abgesaugt und pro Patient in ein steriles Röhrchen gebracht.
- Man gibt ca. 2ml PBS-Lösung zu und durchmischt (= wäscht) gut. Anschließend wird 20 - 30 Minuten lang bei 900U/min. zentrifugiert. Der Überstand wird abgekippt und das Waschen und Zentrifugieren noch einmal wiederholt.
- Der verbleibende Niederschlag wird mit 1ml PBS-Lösung resuspendiert. Man entnimmt eine Probe für die Zellzählung und zentrifugiert die restliche Lösung erneut.
- Währenddessen wird in einer Neubauer-Zählkammer die Leukozytenkonzentration bestimmt. Hierzu werden die 4 großen Eckquadranten ausgezählt und der Mittelwert gebildet. Die ermittelte Zahl wird mit 10^5 multipliziert. Daraus ergibt sich die Zellzahl pro ml.
- Die für die weitere Versuchsdurchführung nötige Zellmenge beträgt 1×10^6 Zellen pro Marker. Da man jeweils 100µl Lösung für jeden Marker braucht, benötigt man 10^6 Zellen/100µl. Bei Verwendung von 7 Markern werden nach dem

3. Zentrifugieren die Zellen folglich mit soviel PBS-Lösung resuspendiert, daß man ca. $0,7 - 1 \times 10^7$ Zellen/ml erhält.

- Nach dem Einstellen auf die gewünschte Zellzahl sind die mononukleären Zellen für die Weiterverwertung bereit.

3.1.2. Verwendete monoklonale Antikörper.

Bei den zur Identifizierung der mononukleären Zellen verwendeten monoklonalen Antikörpern handelt es sich hauptsächlich um IgG-Antikörper. Eine Ausnahme bildet der IgM-Antikörper zum Nachweis der Natural-Killer-Zellen. Diese Antikörper werden von der Maus gewonnen.

Die monoklonalen Antikörper werden, um im Immunfluoreszenz-Mikroskop die Zellen sichtbar markieren zu können, mit einem Fluoreszein-konjugierten Antikörper gegen Immunglobulin (Ziege gegen Maus) markiert.

Die Antigene auf den mononukleären Zellen haben ein bestimmtes Molekulargewicht und sind nur jeweils auf einer bestimmten Anzahl der Zellen nachweisbar.

Einzelne Angaben über die verwendeten monoklonalen Antikörper, ihre Qualität und Spezifität sind aus Tabelle 6, S.38, zu ersehen.

Die von unserem Labor verwendeten Antikörper stammen von folgenden Bezugsquellen:

1. Der Großteil der Antikörper wurde im Immunologischen Labor der LMU, Schillerstr. 42, München 2, hergestellt. Hierbei möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. RIEBER und seinem Labor für die Überlassung folgender Materialien bedanken:

Tabelle 6. Übersicht über Qualität, Spezifität und Normalwerte der verwendeten Antikörper.

monoklonaler Antikörper	Immunglobulin- unterklasse	Spezifität	Normalwerte (Mittelw. +/- Standardabw.)
T ₆₋₁ ≡ OKT 3	IgG	reife T-Lymphozyten (T _G)	70 +/- 10% o)
T ₁₅₋₁ ≡ OKT 4	IgG	Helfer-T-Lymphozyten (T _H)	50 +/- 15% o)
T ₈₁₁ ≡ OKT 8	IgG	Suppressor-T-Lymphozyten (T _S)	20 +/- 9% o)
HLA-DR ≡ OKT41	IgG	Ia-Antigene auf B-Lymphozyten, aktivierte T-Lymphozyten, Monozyten	12 +/- 6% o)
Anti-Leu-7 (HNK 1)	IgM	Natural-Killer-Zellen	20 +/- 7% *) 15 +/- 8% o)
B ₁	IgG	reife B-Lymphozyten	9 +/- 5% o)

o) Normalwert nach Labor Prof. RIEBER

*) Normalwert nach Firma Becton Dickinson

T₆₋₁ (≅ OKT 3), T₁₅₋₁ (≅ OKT 4),
T₈₁₁ (≅ OKT 8), HLA-DR (≅ OKIa).

2. Den monoklonalen Antikörper zum Nachweis der Natural-Killer-Zellen bezogen wir von der Firma
Becton Dickinson Labor Systeme
Paul-Ehrlich-Str. 8
6074 Rödermark
unter dem Produktnamen Anti-Leu-7 (HNK 1).

3. Zum Nachweis der B-Lymphozyten verwendeten wir zwei verschiedene Marker:

Bis 25.10.83 benutzten wir einen relativ unspezifischen, polyklonalen Antihumanimmunglobulin-Antikörper, der bereits mit Fluoreszein konjugiert ist, von der Firma Sigma Chemie GmbH

Am Bahnsteig 7

8028 Taufkirchen

mit der Produktbezeichnung F 6380 Anti-Human-IgG.

Ab 25.10.83 verwendeten wir einen monoklonalen Antikörper der Firma

Coulter Immunology

440 West 20 Street

Hialeah, Florida 33010

mit Produktnamen Coulter Clone B₁.

Der zur Markierung verwendete Fluoreszein-Farbstoff stammt ebenfalls von der Firma Coulter Immunology mit Produktbezeichnung GAM-FITC, Fluoreszein-markierter Ziegen-Antikörper gegen Maus F(ab')₂-Immunglobulin.

3.1.3. Bestimmung der Lymphozytenfraktionen mit monoklonalen Antikörpern.

Material: - Eppendorfhütchen

- Kühlzentrifuge
- Eiswasserbad (+4°C)
- Dunkelkammer
- Immunfluoreszenz-Mikroskop
- Hank'sche-Lösung mit fetalem Kälberserum 5% als Waschlösung
- Natriumacid mit Kälberserum als Trägermedium
- monoklonale Antikörper
- FITC gegen monoklonale Antikörper

Durchführung:

- Alle folgenden Schritte werden im Eiswasserbad bei +4°C durchgeführt.
- Pro Antikörper werden je 1×10^6 Zellen/ml $\approx$ 0,1ml der mononukleären Zellen in ein Eppendorfhütchen gebracht und je 1ml Hank'scher-Waschlösung dazugegeben. Die Lösung wird bei 800 U/min. 5 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wird abgekippt.
- Nun werden die monoklonalen Antikörper zugegeben. Die Menge der Antikörper, die zugesetzt werden muß, richtet sich nach der jeweiligen Herstellerfirma. Die Antikörper werden gut mit den Zellen vermischt. Das Gemisch wird für 30 Minuten bei +4°C inkubiert.
- Anschließend gibt man 1ml Hank'scher-Lösung zu und zentrifugiert wieder für 5 Minuten bei 800 U/min.. Der Überstand wird abgegossen und das Waschen und Zentrifugieren nochmals wiederholt.
- Die letzten Schritte der Versuchsdurchführung werden bei möglichst wenig Lichteinfall, am besten in einer kleinen Dunkelkammer, ausgeführt.

- Der FITC-Antikörper wird nach Angabe des Herstellers zugesetzt und gut mit der Zell-Antikörper-Lösung vermischt. Es folgt eine Inkubationszeit von 30 Minuten bei +4°C sowie ein zweimaliges Waschen mit Hank'scher Lösung.

- Nach dem Abgießen des letzten Überstandes werden jeweils 20µl Natriumacid mit Kälberserum zugesetzt und gut vermischt.

- 15 - 20µl dieser Mischung werden pro monoklonalem Antikörper auf einen Objektträger gebracht. Ein Deckglas wird aufgelegt und die Ränder mit Nagellack so fixiert, daß das Präparat möglichst luftdicht abgeschlossen ist. Das Präparat sollte innerhalb von 12 Stunden mikroskopiert werden.

- Unter dem Immunfluoreszenz-Mikroskop werden zuerst die fluoreszierenden Zellen eines jeden Zelltyps in einem Blickfeld ausgezählt, sodann alle mononukleären Zellen, die sich in diesem Blickfeld befinden.

- Die Prozentzahl jedes einzelnen Zelltyps erhalte ich dann aus folgender Berechnung:

$$\% \text{ der Lymphoz.} = \frac{\text{Anzahl der fluoreszierenden Lymphoz.}}{\text{Gesamtzahl der ausgezählten Lymphoz.}} \times 100$$

.

Anmerkung:

Der T_H/T_S -Quotient (= OKT4/OKT8-Quotient) gibt das Verhältnis der T_H - zu den T_S -Zellen wieder. Sein Normalwert schwankt in der Literatur beträchtlich. Aus 7 Literaturangaben für Kinder und Jugendliche setzte ich den T_H/T_S -Normalwert zwischen 1,2 und 2,5 für meine Arbeit fest (s. Lit. 2,21,29,50,53,59,62).

3.2. Patienten und Untersuchungsergebnisse.

3.2.1. Familien mit primären Immundefekten.

Bei jedem Patienten und den Angehörigen, die sich zur Verfügung stellten, wurde Blut für die Untersuchung mit monoklonalen Antikörpern entnommen. Ferner wurde ein Differentialblutbild erstellt und die Konzentration der Immunglobuline IgG, IgA und IgM bestimmt.

Wir untersuchten in unserem Labor das Blut von 30 Patienten mit primären Immundefekten:

1. 7 Patienten mit Agammaglobulinämie Typ Bruton (1-7),
2. 4 Patienten mit selektivem IgA-Mangel (8) bzw. selektiver IgA-Erniedrigung (9-11),
3. 4 Patienten mit transitorischer Hypogammaglobulinämie (12-15),
4. 2 Patienten mit Hyperimmunoglobulinämie-E-Syndrom (16 und 17),
5. 6 Patienten mit partiellem DiGeorge-Syndrom bzw. V.a. DiGeorge-Syndrom (18-23),
6. 1 Patient mit SCID (24),
7. 6 Patienten mit CVID (25-30).

21 Patienten waren männlichen, 9 Patienten weiblichen Geschlechts. Das Alter lag zwischen 3 Wochen und 40 Jahren mit einem Mittelwert von 7,5 Jahren. 10 Patienten wurden mit beiden Elternteilen und wenn möglich mit Geschwistern, 5 Patienten mit der Mutter und/oder Geschwister und 15 Patienten ohne Angehörige untersucht.

Bei 7 Patienten wurden 2 oder mehr Untersuchungen durchgeführt. Die Versuche liefen in unserem Labor von Mai '83 bis August '84.

Unter dem Kapitel Patienten und Ergebnisse stelle ich nun nach Krankheiten geordnet das Patientengut

vor, zeige die jeweilige Ergebnistabelle, gebe ergänzende Angaben zu den Patienten und stelle die auffallenden Ergebnisse extra heraus.

1. Agammaglobulinämie Typ Bruton.

Wir untersuchten 7 männliche Patienten im Alter von $3^{3/12}$ bis $11^{10/12}$ Jahren (M.w. $6^{8/12}$ J.). 2 Patienten waren Geschwister und konnten zusammen mit den Eltern untersucht werden (Patienten Nr.3 und 4). 1 Patient wurde mit den Eltern (Patient Nr.1), 1 Patient mit der Mutter (2), die restlichen 3 Patienten ohne Eltern untersucht. Bis auf Patient 7, der innerhalb von 13 Tagen 3x kontrolliert wurde, wurden von allen anderen Patienten nur 1x Laborwerte erhoben.

Alle Patienten, außer Patient 6 (frische Diagnose) unterlagen zum Zeitpunkt der Untersuchung einer regelmäßigen, altersentsprechenden Immunglobulingabe i.m. (1,2,4,5,7) oder i.v. (3).

Ergänzende Angaben zu den Patienten:

Pat.1 (EM): - Pat. leidet an rezidiv. Sinusitiden.

- Ein 6-j. Bruder ist gesund.

- Pat. erhält alle 3-6Wo. 30ml Beriglobin i.m..

Pat.2 (HM): - Pat. leidet am Untersuchungstag an einer Hämophilus-influenzae-Konjunctivitis.

- sporadische Gabe von Immunglobulin i.m..

Pat.3 (MS): - Pat. leidet an chronischer Bronchitis.

- Bruder MD (4) hat ebenfalls M.Bruton.

- Pat. erhält alle 14 Tage 10g 7S-Armour-Immunglobulin i.v..

Pat.4 (MD): - Bruder von MS (3).

- leidet ebenfalls an chron. Bronchitis.

- erhält alle 4Wo. Beriglobin i.m..

Pat.5 (DH): - Ein 16-j. Halbbruder leidet auch an M.Bru.

- erhält alle 3Wo. 7ml Beriglobin i.m..

Pat.6 (SP): - Z.n. Meningitis; M.Bruton trat erst nach

Tabelle 7. Untersuchungsergebnisse der Patienten mit M.Bruton und ihrer Eltern.

Pat. Geschl.	Alter	T _G	T _H	T _S	T _H /T _S	HLA-DR	B ₁	HNK ₁	Leuko	Lymph	Mono	Eos	Stab	IgG	IgA	IgM	
	J.	%	%	%		%	%	%	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	mg%	mg%	mg%	
1 EM	m	8	74	68	23	3,0	5	4	-	11500	4950	1050	0	350	353	10	28
V			77	62	19	3,3	15	8	-	8800	3250	90	180	90	1540	415	117
M			66	37	15	2,5	14	6	-	10200	3370	510	0	0	984	239	211
2 HM	m	3 ³ /12	76	61	29	2,1	2	1	15	10900	6320	110	330	110	168	1,1	7
M			75	57	17	3,4	13	10	9	6400	700	60	0	380	1100	190	376
3 MS	m	9 ⁶ /12	66	47	35	1,3	8	4	-	10800	3350	760	430	320	744	2,2	12
4 MD	m	6 ⁷ /12	66	53	20	2,7	7	3	-	8200	2620	330	0	490	288	1,2	10
V			64	52	29	1,8	13	12	-	6000	2760	120	120	120	1010	370	117
M			65	43	31	1,4	12	7	-	6500	2340	260	0	390	1030	183	211
5 DH	m	3 ⁸ /12	83	62	9	6,9	1	1	4	9600	5760	380	0	380	552	1,1	65
6 SP	m	4 ² /12	88	67	26	2,6	-	0	10	5100	1940	360	260	200	98	1,1	16
7 SA	m	11 ¹⁰ /12	36	23	35	0,7	5	3	32	20900	7320	840	210	1880	344	9,1	30
"		+ 1 Wo.	62	42	51	0,8	6	2	46	14100	5500	990	1550	560	-	-	-
"		+ 5 Tg.	60	35	47	0,7	5	2	60	13400	6030	270	1200	-	388	10	36

einer Meningitis 1 Mo. vor unserer Untersuchung in Erscheinung.

- Der 2-j. Bruder des Pat. ist gesund.
- bis dato keine Immunglobulingabe.

Pat.7 (SA): - Pat. leidet an rez. Otitis media, rez. Bronchitis, seit 8J. Polyarthrititis, seit ca. 1/2J. V.a. Myositis.

- 2 Halbbrüder und 1 Cousin mütterlicherseits leiden auch an Agammaglobulinämie.
- seit 11J. alle 4Wo. 2ml Gammaglobulin i.m..
- Zwischen 1. und 2.Unters. erhielt der Pat. 7,5g 7S-Armour-Immunglobulin.

Auswertung:

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Patienten und ihrer Angehörigen sind aus Tabelle 7, S.44 bzw. den Abbildungen 4a-f, S.46-48 zu ersehen.

Bis auf Patient 5 und 7 zeigten alle Patienten normale bis hochnormale T_G -, T_H - und T_S -Werte. Bei Patient 5 waren die T_G -Zellen leicht vermehrt mit sehr starkem Übergewicht der Helfer- gegenüber den leicht verminderten Suppressorzellen. Bei Patient 7 fand sich eine deutliche Verschiebung des T_H/T_S -Verhältnisses von den grenzwertig niedrigen T_H -Zellen in Richtung auf die stark erhöhten T_S -Zellen.

Der T_H/T_S -Quotient war bei 2 Patienten (2,3) im festgesetzten Normbereich von 1,2 - 2,5. Bei 4 Patienten (1,4,5,6) war der Quotient erhöht, bei Patient 7 erniedrigt.

Die HLA-DR- und B-Lymphozytenwerte waren bei Patient 3 und 4 im unteren Normbereich, bei Patient 1 grenzwertig niedrig, bei allen anderen Patienten waren sie pathologisch erniedrigt. Die NK-Zellen waren bei 2 Patienten (2,6) normal, bei Patient 5 pathologisch erniedrigt und bei Patient 7 sehr stark erhöht.

Die Leukozytenwerte waren außer bei Patient 7 (starke Leukozytose) im Normbereich.

Im Differentialblutbild fiel bei Patient 7 eine deutliche Eosino- und Basophilie auf.

Die IgG-Werte waren bei Patient 3 und 5 im Normbereich

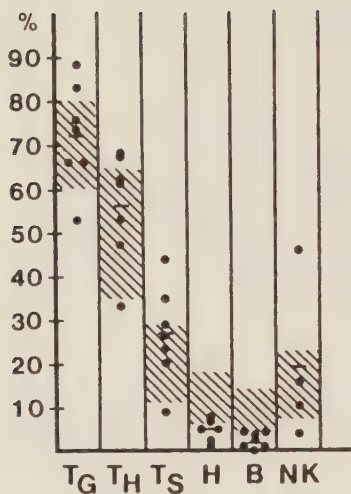


Abb. 4a.

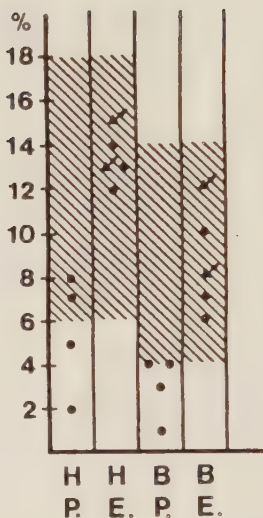


Abb. 4b.

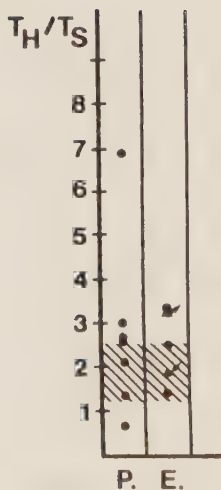


Abb. 4c.

Abb. 4a-c. Graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse der Patienten mit M.Bruton und ihrer Eltern:
a. T_G - - NK-Zellen der Patienten.
b. Vergleich HLA-DR und B-Lymphozyten bei Patienten und Eltern.
c. Vergleich des T_H/T_S-Quotienten von Patienten und Eltern.

▲ = Ergebnis eines Vaters.

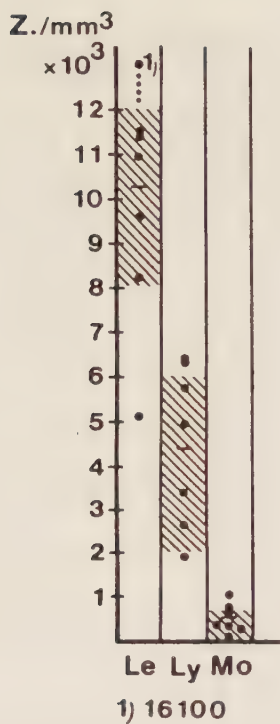


Abb.4d.

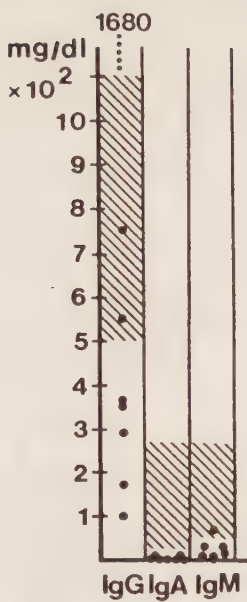


Abb.4e.

Abb.4d und 4e. Graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse der Patienten mit M.Bruton.
d. Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten.
e. IgG, IgA und IgM.

(kurz vorher Gammaglobulingabe!). Bei Patient 5 fand sich auch ein grenzwertig normaler IgM-Wert. Alle übrigen Immunglobulinwerte waren hochpathologisch niedrig.

Die Werte der untersuchten Eltern waren unauffällig mit der Ausnahme, daß bei den Eltern von Patient 1 und der Mutter von Patient 2 das T_H/T_S -Verhältnis deutlich zu Gunsten der T_H -Zellen verschoben war ($T_H/T_S > 2,9$).

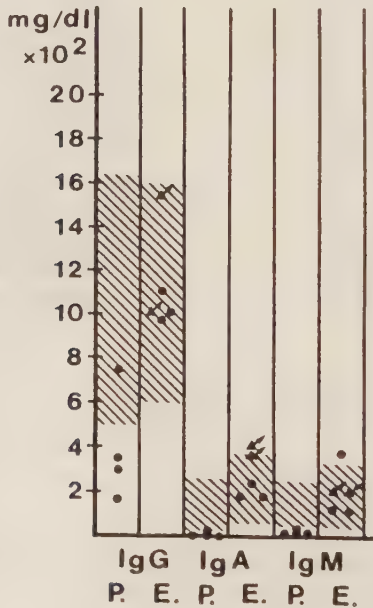


Abb.4f. Vergleich der Immunglobulinwerte bei Patienten mit M.Bruton und ihren Eltern.

2. Selektiver IgA-Mangel bzw. selektive IgA-Erniedrigung.

Wir untersuchten 4 männliche Patienten zwischen 2⁴/12 und 13⁴/12 Jahren mit einem Mittelwert von ca. 7 Jahren. 1 Patient (8) leidet an selektivem IgA-Mangel ($\text{IgA} < 5\text{mg}\%$), 3 Patienten (9,10,11) leiden an selektiver IgA-Erniedrigung ($\text{IgA} > 5\text{mg}\%$).

Patient 8 konnte mit seinen Eltern, Patient 9 mit seinen Eltern und seiner 16-jährigen Schwester, Patient 11 mit seinem Bruder, der an Hypogammaglobulinämie leidet (s. dort), untersucht werden.

Bei keinem der Patienten war bis zum Untersuchungstag eine Immunglobulinsubstitution notwendig.

Ergänzende Angaben zu den Patienten:

Pat. 8 (AD): - Pat. leidet an einer hämolytischen Anämie unbekannter Genese.

Pat. 9 (FK): - Pat. leidet an einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und Minderwuchs sowie an rez. Bronchitiden.
- IgA im Sputum negativ.

Pat.10 (KT): - Pat. leidet an rez. Infektionen der oberen Luftwege insbesondere an rez. Otitiden.
- Vater des Pat. litt als Kind auch an rez. Otitiden.
- Bei der Mutter und einem 6-j. Bruder finden sich normale IgA-Werte im Serum und Speichel.
- IgA im Speichel des Pat. kaum nachweisbar.

Pat.11 (BR): - Pat. leidet an rez. Infektionen der oberen Luftwege.

Auswertung:

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Patienten und ihrer Angehörigen sind aus Tabelle 8, S.50 bzw. aus den Abbildungen 5a-d, S.52 und 54 zu ersehen.

Tabelle 8. Untersuchungsergebnisse der Patienten mit selektivem IgA-Mangel bzw. mit selektiver IgA-Erniedrigung und ihrer Angehörigen.

Pat. Geschl.	Alter J.	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	Eos /mm ³	Stab /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%	
8 AD	m	2 ⁴ /12	73	58	15	3,9	11	15	6	7000	4620	210	70	0	784	1,1	123
V			69	51	17	3,0	4	15	17	8300	3820	330	660	0	1090	150	134
M			56	39	12	3,3	6	13	23	6500	1950	460	0	200	1010	320	213
9 FK	m	13 ⁴ /12	59	37	29	1,3	4	5	-	7800	2650	230	780	0	821	38	84
S		16	57	39	19	2,1	12	8	-	13300	800	1330	0	130	972	95	104
V			74	53	30	1,8	4	5	-	7300	2120	220	70	0	691	234	49
M			50	35	23	1,5	7	12	-	7900	1820	0	470	160	942	91	267
10 KT	m	4 ¹⁰ /12	76	53	22	2,4	26	23	6	6500	2080	0	130	520	704	23	85
11 BR	m	3 ⁸ /12	82	67	11	6,1	9	15	5	7000	5040	350	140	70	508	18	40

Die T-Lymphozytenwerte waren bei allen Patienten normal. (T_G bei Patient 9 und T_S bei Patient 11 im unteren, T_G bei Patient 11 im oberen Normbereich). Der T_H/T_S -Quotient war bei 2 Patienten (8,11) stark erhöht.

Die HLA-DR-Werte waren bei 2 Patienten normal (8,11), bei einem Patienten deutlich erhöht (10) und bei einem Patienten erniedrigt (9). Die B-Lymphozyten waren bei 3 Patienten erhöht, bei einem Patienten (9) waren sie im unteren Normbereich. Die NK-Zellen waren bei allen Patienten erniedrigt.

Im Differentialblutbild imponierte eine allgemeine Leukopenie mit Lymphozytose bei Patient 8 und 11 sowie einer leichten Eosinophilie bei Patient 9 und einer leichten Linksverschiebung bei Patient 10.

Die IgA-Werte waren bei allen Patienten gemäß der Definition pathologisch bis hochpathologisch erniedrigt. Außer einer geringen IgM-Ver minderung bei Patient 10 waren alle übrigen Immunglobulinwerte normal.

Bei den Eltern der Patienten fanden sich bei beiden Müttern erniedrigte T_G -Werte und grenzwertig normale T_H -Werte. Der Vater von Patient 9 war mit seinem T_S -Wert hochnormal. Die Eltern von Patient 8 zeigten einen erhöhten T_H/T_S -Quotienten. Bei beiden untersuchten Vätern traten erhöhte HLA-DR-Werte auf, wobei Vater 8 erhöhte, Vater 9 erniedrigte B-Lymphozyten hatte.

Die Leukozytenwerte der Eltern waren unauffällig. Im Differentialblutbild imponierte Vater 8 mit einer geringgradigen Lymphozytose und Eosinophilie, Mutter 9 mit einer leichten Eosinophilie.

Die Immunglobulinwerte der Eltern waren außer einem mäßig erniedrigten IgM-Wert bei Vater 9 im Normbereich.

Die Schwester von Patient 9 zeigte einen leicht erniedrigten T_G -Wert sowie eine geringe Leukozytose mit ausgeprägter Lymphopenie und leichter Monozytose. Die Immunglobuline waren im Normbereich.

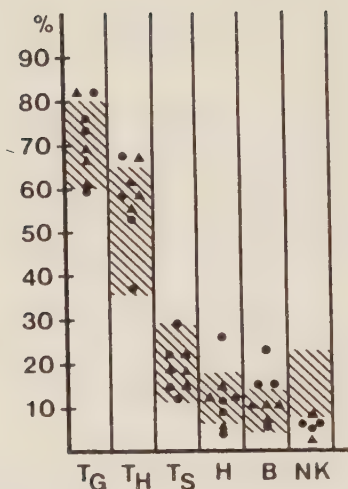


Abb. 5a.

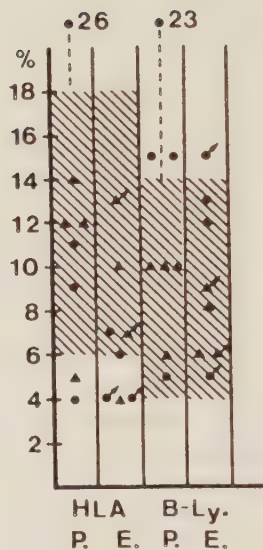


Abb. 5b.

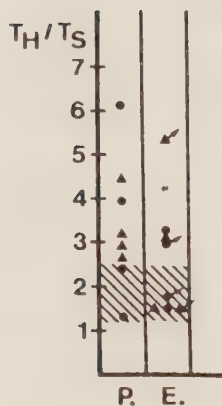


Abb. 5c.

Abb. 5a-c: Graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse der Patienten mit IgA-Defizit (●) und transitorischer Hypogammaglobulinämie (▲) und ihrer Eltern:

- T_G- - NK-Zellen der Patienten.
- Vergleich HLA-DR und B-Lymphozyten bei Patienten und Eltern.
- Vergleich des T_H/T_S-Quotienten von Patienten und Eltern.

3. Transitorische Hypogammaglobulinämie:

Wir untersuchten einen weiblichen und 3 männliche Patienten im Alter zwischen 1 und 14⁹/₁₂ Jahren mit einem Mittelwert von 7¹¹/₁₂ Jahren.

Die Patientin 12 hatte seit ca. einem Jahr keine Immunglobuline mehr erhalten und befand sich zur Zeit der Untersuchung im Zustand nach Hypogammaglobulinämie. Der 12¹/₂-jährige Bruder der Patientin und die Eltern wurden ebenfalls untersucht.

Bei Patient 13 wurden mit den Eltern, bei Patient 14 und 15 ohne Eltern Laborwerte erhoben.

Außer Patient 13, der alle 14 Tage 20ml Beriglobin i.m. erhielt, unterlagen die Patienten keiner Immunglobulin-Therapie.

Ergänzende Angaben zu den Patienten:

Pat.12 (FU): - Die Patientin hatte keine gesteigerte Infektanfälligkeit mehr.

Pat.13 (SC): - Z.n. Lobektomie links bei Bronchiektasien.

Pat.14 (MM): - Pat. leidet an hämorrhagischer Colitis.

Pat.15 (BL): - Pat. leidet an rez. Infektionen der oberen Luftwege.

Auswertung:

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Patienten und ihrer Angehörigen sind aus Tabelle 9, S.56 und den Abbildungen 5a-d, S.52 und 54 zu ersehen.

Die mit monoklonalen Antikörpern markierten Lymphozyten der Patienten waren bis auf leichte Abweichungen alle im Normbereich: T_G bei Patient 13 im unteren Normbereich, bei Patient 15 im oberen Normbereich; T_H bei Patient 12 mäßig erhöht, HLA-DR-Zellen bei Patient 13

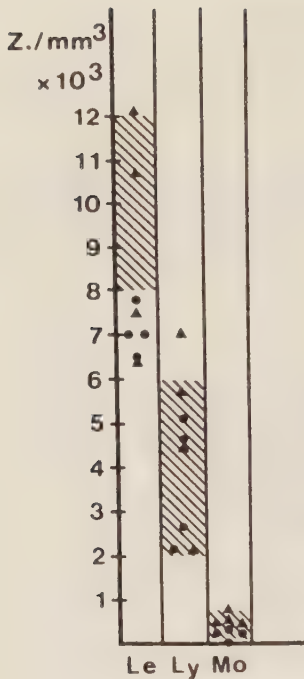


Abb.5d. Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten bei Patienten mit IgA-Defizit (●) und transitorischer Hypogammaglobulinämie (▲).

leicht erniedrigt; NK-Zellen bei Patient 15 deutlich erniedrigt.

Bei allen Patienten wurde eine Erhöhung des T_H/T_S -Quotienten über 2,5 beobachtet.

Bei Patient 13 und 15 fand ich eine leichte Leukopenie, bei Patient 12, 14 und 15 eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Lymphozytose und bei Patient 14 eine leichte Eosinophilie.

Die Immunglobulinwerte der Patienten lagen alle im unteren Normbereich oder waren erniedrigt.

Patient 12: IgG im unteren Normbereich, IgA und IgM niedrig normal.

Patient 13: IgG - IgM leicht erniedrigt.

Patient 14: IgG erniedrigt, IgA im unteren Normbereich, IgM normal.

Patient 15: IgG und IgA erniedrigt, IgM im unteren Normbereich.

Die Eltern von Patient 13 zeigten beide leicht erhöhte T_S -Werte. Die Mutter von Patient 13 hatte wie ihr Sohn eine HLA-DR-Erniedrigung.

Der T_H/T_S -Quotient von Eltern und Bruder 12 lag deutlich über 3,1.

Leukozyten und Differentialblutbild waren außer einer Eosinophilie bei Bruder und Mutter 13 unauffällig.

Die Immunglobulinwerte der Angehörigen lagen im Normbereich.

4. Buckley-Syndrom.

In unserem Labor wurden 2 männliche Patienten mit Hyper-IgE-Syndrom im Alter von 1⁵/12 (16) und 17²/12 Jahren (17) untersucht.

Patient 17 wurde einmal, Patient 16 zweimal innerhalb eines Monats kontrolliert.

Keiner der Patienten erhielt Immunglobulin.

Ergänzende Angaben zu den Patienten:

Pat.16 (BM): - Pat. leidet an rez. Abszessen, Impetigo contagiosa, Neurodermitis, Mundsoor und Facialisparesie rechts.
- IgE vom 2.Untersuchungstermin: 3454U/ml.

Pat.17 (BF): - Pat. leidet an rez. Staphylokokkeninfektionen, Candida-Infektionen und atopischem Ekzem.
- IgE 1Mo. vor der Untersuchung: 14157U/ml.

Tabelle 9. Untersuchungsergebnisse der Patienten mit transitorischer Hypogammaglobulinämie (12-15) und Buckley-Syndrom (16 und 17) und ihrer Angehörigen.

Pat. Geschl.	Alter	T_G	T_H	T_S	T_H/T_S	HLA-DR	B_1	HNK ₁	Leuko	Lymph	Mono	Eos	Stab	IgG	IgA	IgM
	J.	%	%	%		%	%	%	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	mg%	mg%	mg%
12 FU	W	14 ⁹ /12	67	67	15	4,5	12	6	-	10700	4500	430	0	110	614	75
B		12 ⁷ /12	77	58	17	3,4	12	5	-	8600	3100	520	600	0	765	152
V			69	64	12	5,3	13	6	-	8000	2080	480	80	160	877	206
M			74	63	20	3,2	10	8	-	8000	2960	480	480	0	881	131
13 SC	W	14 ⁵ /12	60	61	19	3,2	5	10	-	6400	2110	320	0	320	587	62
V			73	50	33	1,5	7	9	-	7300	2560	150	0	150	959	210
M			69	49	32	1,5	4	6	-	6800	2520	270	0	0	1130	246
14 MM	W	1	69	55	19	2,9	12	10	8	12100	7020	730	970	480	156	11,4
15 BL	W	1 ⁵ /12	82	58	22	2,7	14	10	2	7500	5700	380	0	0	281	10
16 BM	W	1 ⁵ /12	56	58	16	3,6	35	31	8	12700	n	n	2410	n	1224	27
		+ 3 Wo.	66	59	7	8,4	26	35	10	11700	6080	0	702	0	1040	63
17 BF	W	17 ² /12	77	49	20	2,5	12	20	9	3800	-	-	-	-	-	-

Auswertung:

Die Untersuchungsergebnisse der Patienten sind aus Tabelle 9, S.56 zu ersehen.

Patient 16 zeigte niedrige (1.Untersuchung = 1.U.) bis deutlich erniedrigte (2.U.) T_S -Zellwerte und einen stark erhöhten T_H/T_S -Quotienten sowie pathologisch erhöhte HLA-DR- und B-Lymphozytenwerte. Im Differentialblutbild imponierte eine deutliche Eosinophilie. Die Immunglobuline waren mit Ausnahme von IgE normal.

Patient 17 zeigte außer einer deutlichen B-Zell-Erhöhung keine Auffälligkeiten bei den Lymphozytenwerten.

Differentialblutbild und Immunglobulinwerte fehlen.

5. DiGeorge-Syndrom.

Wir untersuchten das Blut von 6 Patienten, 5 weiblichen (18-22) und einem männlichen (23). Das Alter lag zwischen 1 Monat und $4\frac{7}{12}$ Jahren (Mittelwert ca. 11 Monate). Patientin 18 konnte mit ihren Eltern, Patientin 20 zweimal innerhalb von 3 Monaten und Patientin 21 zweimal innerhalb von 2 Monaten untersucht werden.

Alle Patienten wurden an unser Labor mit V.a. DiGeorge-Syndrom überwiesen. Bei uns sollte abgeklärt werden, ob bei Vorhandensein einer Neugeborenentetanie oder Hypocalcämie in Verbindung mit Mißbildungen am Herzen, Gesicht oder anderen Organen auch ein Immundefekt vorlag.

Ergänzende Angaben zu den Patienten:

Pat.18 (GR): - Vitium cordis (nicht genau bekannt).
- Hypocalcämie mit rez. Tetanien.
- geringe Gesichtsdysmorphie, besonders im Bereich der Ohren.
- 4-Fingerfurche an der linken Hand.
- bisher keine Immunglobulinsubstitution.

Pat.19 (HJ): - Truncus arteriosus communis.
- Hypocalcämie.

- Thymushypoplasie.
- Pat. verstarb im Alter von 2 Monaten.

Pat.20 (HM): - Truncus arteriosus communis.
- Aplasie der rechten Lunge einschließlich der rechten Pulmonalarterie.
- Dextroposition des Herzens.
- pulmonale Hypertension.
- rez. Hypocalcämie.
- Thymushypoplasie.
- tiefe Trachealstenose.
- Ohrmuscheldysplasie, kurze Oberlippe.
- bisher keine Immunglobulingabe.

Pat.21 (US): - V.a. Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt.
- Z.n. Hypocalcämischer Tetanie mit primärem Hypoparathyreoidismus.
- Thymushypoplasie.
- geringe Gesichtsdysmorphie.
- bisher keine Immunglobulingabe.

Pat.22 (WC): - Truncus arteriosus communis.
- Hypocalcämie.
- V.a. Thymushypoplasie.
- Polyglobulie.
- Pat. litt am Untersuchungstermin an Rotavirus-Dyspepsie.

Pat.23 (ZM): - Truncus arteriosus communis mit kardialer Dystrophie.
- Neugeborenentetanie bei Hypoparathyreoidismus mit passagerer Hypocalcämie.
- V.a. Thymushypoplasie.
- Nierenaplasie links.
- Tränenangangsverschluß beidseits.
- Gesichtsdysplasien: kleiner Mund, tiefsitzende Ohren.

Bei Patient 18, 19 und 20 war die in-vitro-Funktion der T-Lymphozyten normal, ebenso bei der 1.Untersuchung von Patient 21.

Auswertung:

Die Untersuchungsergebnisse der Patienten und der Eltern von Patientin 18 sind aus Tabelle 10, S.59 zu ersehen.

Von den 6 untersuchten Patienten zeigten nur 4 (18-21) quantitative Lymphozytenveränderungen. Die beiden anderen

Tabelle 10. Untersuchungsergebnisse der Patienten mit DiGeorge-Syndrom.

Pat.	Geschl.	Alter J.	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	Eos /mm ³	Stab /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
18 GR	w	4 ⁷ /12	42	11	27	0,4	20	35	19	7400	2810	150	150	0	658	122	77
V			63	60	17	3,5	10	16	15	8200	2460	570	330	80	1110	284	177
M			72	51	20	2,6	13	16	11	8000	2080	80	0	0	924	179	150
19 HJ	w	1 Mo.	30	20	6	3,3	15	29	0	-	-	-	-	-	-	-	-
20 HM	w	6 Mo. + 3 Mo.	38 30	32 22	11 20	2,9 1,1	18 36	9 10	5 12	11600 8600	3940 3440	350 600	230 170	700 170	-	-	-
21 US	w	1 Mo. + 2 Mo.	32 59	46 30	30 21	1,5 1,4	41 22	17 21	13 13	n 9400	n 4980	n 90	n 380	n 190	n 588	23 20	51 75
22 WC	w	1 Mo.	74	60	14	4,3	9	11	1	15700	6440	-	-	-	-	-	-
23 ZM	m	1 Mo.	63	38	27	1,4	-	10	15	-	-	-	-	-	-	-	-

Patienten (22 und 23) waren unauffällig.

Patientin 18, 19 und 20 hatten pathologisch erniedrigte T_G - und T_H -Werte und Patientin 19 hatte auch einen deutlich erniedrigten T_S -Wert. Der T_H/T_S -Quotient lag bei diesen 3 Patientinnen zwischen 0,4 und 3,3. Die in-vitro-Funktion der T-Lymphozyten war normal.

Patientin 21 zeigte bei der 1. Untersuchung pathologisch erniedrigte T_G -Zellen und hochnormale T_S -Zellen bei normalem Helferzellwert sowie normaler T-Zellfunktion. Bei der 2. Untersuchung 2 Monate später waren alle T-Zellwerte quantitativ o.B., aber die T-Zellfunktion in vitro war auf 50% abgesunken. Der T_H/T_S -Quotient war bei beiden Untersuchungen normal.

Die B-Lymphozytenwerte waren bei Patientin 18, 19 und 21 pathologisch erhöht, bei Patientin 20 lagen sie im Normbereich. Die HLA-DR-Werte waren außer bei Patientin 19 hochnormal (18, 1.U.Pat.20) bis pathologisch erhöht (21, 2.U.20). Die NK-Zellen waren bei Patientin 18, 2.U.20 und 21 normal, bei Patientin 19 und 1.U.20 pathologisch erniedrigt.

Das Differentialblutbild und die Immunglobulinwerte der Patientinnen zeigten keine Auffälligkeiten.

Bei den Eltern von Patientin 18 fanden sich ein erhöhter T_H/T_S -Quotient und leicht erhöhte B-Lymphozyten.

Während sich die T-Lymphozytenwerte bei Patientin 21 innerhalb von 2 Monaten normalisierten, verschlechterten sich die T-Zellwerte von Patientin 20 innerhalb von 3 Monaten: Die T_G - und T_H -Zellen nahmen ab, die T_S -Zellen nahmen zu, so daß sich das T_H/T_S -Verhältnis zu Gunsten der Suppressorzellen verschob.

6. SCID.

Wir untersuchten in unserem Labor die Lymphozytenfraktionen einer Patientin (MC) mit SCID Typ $T^-/B^-/NK^+/ANA^+/PNP^+$ ("Schweizer Typ"). Bei der ersten Untersuchung war die Patientin 1 Jahr alt. Im Laufe von 14 Monaten kamen 5x Blutproben der Patientin in unser Labor. Auch eine Untersuchung der Eltern war möglich.

Ein Bruder der Patientin war 2 Jahre vorher im Alter von 8 Monaten an SCID verstorben.

Die Patientin (HLA-Muster $A_1/B_8/B_{W6}/DR_3$) hatte 8 Monate vor der ersten Untersuchung eine haploidentische Knochenmarktransplantation mit mütterlichem Knochenmark (HLA-Typ $A_1/B_8/B_{W35}/DR_3$) erhalten. Das Knochenmark war vor der Transplantation mit der Soybean-Agglutinations-Methode von T-Lymphozyten befreit worden.

14 Tage nach der Transplantation kam es zum Auftreten einer "Graft-versus-Host"-Reaktion Grad I, die sich als Eosinophilie, Leukozytose und Fieber zeigte und sich auf Cortison schnell besserte. Ebenso kam es zum Auftreten von schuppenden und stark juckenden Erythemen. Die Hauterscheinungen besserten sich ebenfalls unter Cortisontherapie, sie bestanden jedoch bis zum Ende unserer Untersuchungszeit (Juni '84) als juckende Dermatoze in unterschiedlich starker Ausprägung weiter fort. Die oben erwähnte Eosinophilie trat auch während der Untersuchungszeit immer wieder für einige Wochen in Erscheinung ohne mit sonstigen Krankheitssymptomen gekoppelt zu sein.

Eine erhöhte Infektneigung bestand nach der Knochenmarktransplantation nicht mehr. Die Immunglobulinsubstitution wurde auch nach der Transplantation mit Sandoglobulin, 2g alle 14 Tage, fortgeführt.

Vor der KM-Übertragung waren die Leuko- und Lymphozytenwerte sowie die Immunglobulinfraktionen hochpathologisch erniedrigt. Nach der Transplantation und vor unserer 1. Untersuchung kam es zu einem Anstieg der Leukozyten

Tabelle 11. Untersuchungsergebnisse der Patientin mit SCID und ihrer Eltern.

Pat. Geschl.	Alter J.	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	Eos /mm ³	Stab /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
24 MC	1	22	17	9	1,9	6	16	-	-	-	-	-	-	1110	15	26
	+ 2 Mo.	29	34	10	3,4	2	45	16	7500	1650	600	4730	0	674	1,1	14
	+ 3 Mo.	47	57	27	2,1	-	2	-	3700	2370	150	0	0	641	7	17
	+ 4 Mo.	46	40	25	1,6	2	1	-	2700	1300	50	50	50	1020	77	91
	+ 5 Mo.	45	37	21	1,8	-	2	-	2400	1010	50	0	0	486	5	12
V		59	51	18	2,8	5	9	-	6000	960	660	240	120	1250	256	139
M		63	40	15	2,7	7	4	-	7800	2260	470	80	0	1380	169	155

und Lymphozyten bis auf unteren Normbereich mit rezidivierenden Leukopenien.

Die T-Lymphozytenwerte begannen sich zu normalisieren, doch blieb das Verhältnis der T_H - zu den T_S -Zellen noch pathologisch. Die B-Lymphozyten waren weiterhin negativ, ebenso blieb die selbständige Produktion von Immunglobulinen aus.

Bei diesem Stand der Dinge fand die 1.Untersuchung (U_1) in unserem Labor statt. Die T-Lymphozyten waren bei der 1.Untersuchung alle noch sehr niedrig, stiegen jedoch im weiteren Verlauf der Untersuchungen an und fielen nach Erreichen eines Gipfelwertes (U_3) wieder mehr oder weniger (s. Abb. 6a, S. 64). Entsprechend verhielt sich auch der T_H/T_S -Quotient (s. Abb. 6d, S. 65).

Der HLA-DR-Wert war bei U_1 grenzwertig niedrig, von da an deutlich erniedrigt. Die B-Lymphozyten, erstmals seit der Knochenmarkübertragung nachweisbar, waren bei U_1 hochnormal, bei U_2 hochpathologisch erhöht, um dann wieder hochpathologisch erniedrigt zu werden (s. Abb. 6a). Der einmalig untersuchte NK-Wert war normal.

Die Leukozytenwerte waren einschließlich U_2 im Normbereich, dann deutlich erniedrigt. Im Differentialblutbild imponierte eine Lymphopenie, Neutrophilopenie und Eosinophilie bei U_2 (s. Abb. 6b, S. 64).

Die IgG-Werte waren unter Substitution normalwertig. IgA und IgM waren zunächst pathologisch erniedrigt, erreichten dann bei U_4 einen Normal-Gipfel und fielen von dort abrupt ab (s. Abb. 6c, S. 65).

Bei den Eltern imponierte ein leicht erhöhter T_H/T_S -Quotient sowie ein etwas niedriger B-Lymphozytenwert der Mutter und eine Lymphopenie und leichte Monozytose beim Vater.

Die Untersuchungsergebnisse von Patientin und Eltern sind in Tabelle 11, S. 62 zu ersehen.

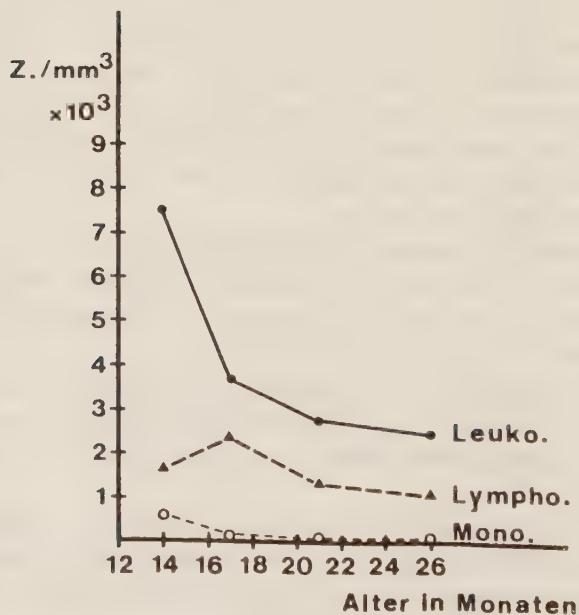
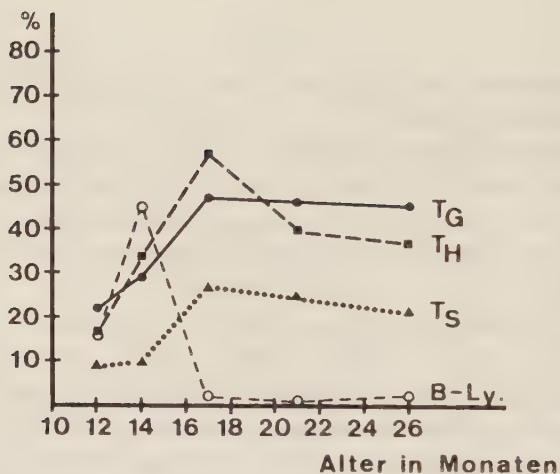


Abb. 6a und 6b. Untersuchungsergebnisse der Patientin mit SCID aufgetragen als Verlaufskurven gegen das Alter.
 6a. T_G-, T_H-, T_S- und B-Lymphozyten.
 6b. Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten.

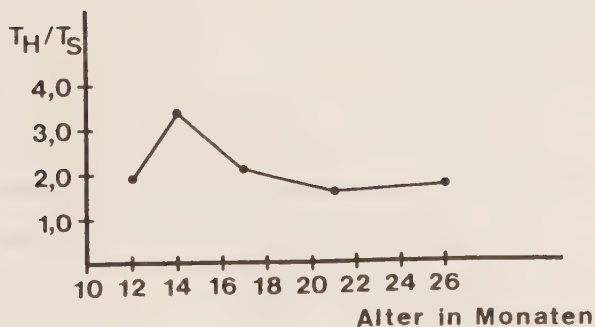
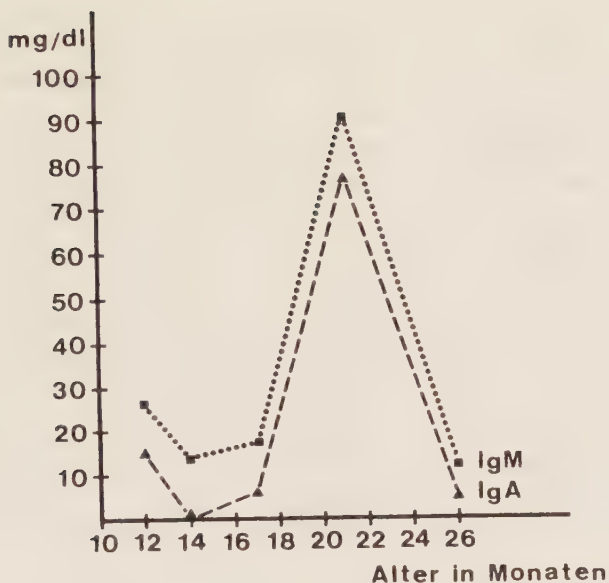


Abb. 6c und 6d. Untersuchungsergebnisse der Patientin mit SCID aufgetragen als Verlaufskurve gegen das Alter.
6c. IgA und IgM.
6d. T_H/T_S -Quotient.

7. CVID.

Wir untersuchten 2 weibliche und 4 männliche Patienten im Alter zwischen 3 Wochen und 40 Jahren mit einem Mittelwert von $11^{11}/12$ Jahren. Patientin 26 konnte mit Eltern und Bruder, Patient 25 mit den Eltern und Patient 30 mit der Mutter untersucht werden. Patient 28 wurde innerhalb eines halben Jahres 2x, Patient 30 innerhalb von 14 Monaten 5x kontrolliert. Alle übrigen Patienten wurden nur einmal untersucht.

Bei Patient 25 sind außer den Ergebnissen aus unserem Labor keine sonstigen Werte und keine Therapie bekannt. Außer Patient 30 unterlagen alle Patienten einer Immunglobulinsubstitution.

Die Patienten hatten folgende genaue Diagnosen:

- late-onset-Agammaglobulinämie (25-28),
- V.a. Franceschetti-Syndrom mit T- und B-Zelldefekt (29),
- solitärer T-Zelldefekt (30).

Ergänzende Angaben zu den Patienten:

Pat.25 (MM): - T-Zellfunktionsdysmorphie.

Pat.26 (HS): - Pat. leidet an rez. Infektionen der Luftwege.
- Pat. erhält alle 2 Wo. 10ml Beriglobin i.m..

Pat.27 (SW): - Pat. leidet an rez. Infektionen der Luftwege.
- Pat. bekam 10 Tage vor der Untersuchung 50ml (=2,5g) Rhodiglobin i.v..

Pat.28 (UA): - Z.n. Unterlappenresektion links bei Bronchiektasen.
- Pat. erhält alle 3Wo. 3-4ml/kg/KG 7S-Armour-Immunglobulin.
- der Bruder des Pat. ist gesund.

Pat.29 (SB): - V.a. Franceschetti-Syndrom mit beginnender Lebercirrhose, Opticusatrophie bds., Strabismus convergenz, fazio-cranieller Dysplasie, Entwicklungsrückstand.
- Pat. bekommt alle 3 Wo. 10ml Beriglobin.

Tabelle. 12. Fortsetzung von S.67.

Pac.	Geschl.	Alter	T_G	T_H	T_S	T_H/T_S	HLA-DR	B_1	HNK ₁	Leuko	Lymph	Mono	Eos	Stab	IgG	IgA	IgM	
		J.	%	%	%		%	%	%	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	mg%	mg%	mg%	
30	PT	m	3 Wo.	14	8	26	0,3	4	67	-	10000	3600	800	300	0	1040	10	52
			+ 1 Wo.	5	11	19	0,6	8	48	-	6400	3460	190	1220	260	-	-	-
			+ 4 Wo.	8	3	18	0,2	4	3	17	5500	880	330	1155	110	424	40	74
			+ 2 Wo.	12	13	8	1,6	11	8	10	4600	1290	920	830	140	-	-	-
			+ 1 J.	26	30	23	1,3	27	1	24	12600	2390	630	250	130	1170	195	171
M				66	45	15	3,0	13	12	-	6700	2140	130	540	870	1200	312	324

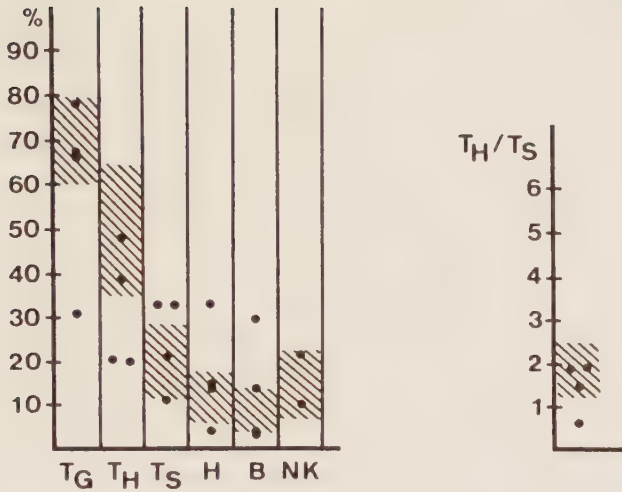


Abb. 7a und 7b. Untersuchungsergebnisse der 4 Patienten mit late-onset-Agammaglobulinämie.

7a. T_G - NK-Zellen.

7b. T_H/T_S -Quotient.

Pat.30 (PT): - 2 Brüder des Patienten verstarben 2- bzw. 4-jährig an einem kombinierten T- und B-Zelldefekt.

- Pat. erhielt bis dato keine Immunglobuline.
- Pat. erhielt von der 7. bis ca. 10. Lebenswoche eine Behandlung mit dem Thymus-Hormon-Präparat T_{p1} -Serono.
- Pat. verstarb im Alter von genau 2 Jahren.

Auswertung:

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Patienten und ihrer Angehörigen sind aus Tabelle 12, S.67 und 68 zu ersehen. Die Ergebnisse der Patienten mit late-onset-Agammaglobulinämie sind in den Abbildungen 7a und 7b, S.69, dargestellt. Für Patient 30 sind die Untersuchungsergebnisse in den Abbildungen 8a-d, S.71-73, aufgezeichnet.

Der T_G -Wert war bei der Hälfte der Patienten normal (25,26,27), bei der anderen Hälfte pathologisch erniedrigt (28,29,30). Der T_H -Wert war bei einem Patienten normal (25), bei 2 Patienten im unteren Normbereich (26,29) und bei 3 Patienten pathologisch erniedrigt (27,28,30). Der T_S -Wert fand sich bei 2 Patienten erhöht (25,27), bei einem Patienten erniedrigt (28), bei allen anderen im Normbereich (26,29,30). Der T_H/T_S -Quotient war nur bei einem Patienten pathologisch erniedrigt (27) und bei Patient 30 zuerst erniedrigt (U_1-U_3), dann normal (U_4, U_5).

Der HLA-DR-Wert war bei Patientin 26 erniedrigt, bei Patient 28 pathologisch erhöht und bei Patient 30 schwankte der Wert bei 5 Untersuchungen zwischen erniedrigt, normal und erhöht hin und her. Die übrigen HLA-DR-Werte waren normal. Der B-Lymphozytenwert war bei Patient 29 normal, bei Patient 25 und 26 erniedrigt, bei Patient 27 grenzwertig hoch, bei Patient 28 pathologisch erhöht und bei Patient 30 verlief der Wert von hochpathologisch erhöht über normal bis zu erniedrigt.

Der NK-Wert war bei 4 untersuchten Patienten nur bei einem davon pathologisch erniedrigt (29).

Die Leukozytenwerte waren bei 2 Patienten pathologisch: Patientin 29 hatte eine Leukopenie und bei Patient 30 fanden sich alle Werte von Leukopenie bis Leukozytose. Im Differentialblutbild imponierte eine leichte Lymphozytose bei Patientin 26, eine mäßige Lymphopenie und leichte Monozytose bei Patient 27, eine Lymphopenie bei Patient 28, Leukozytose, Monozytose und eine leichte Linksverschiebung

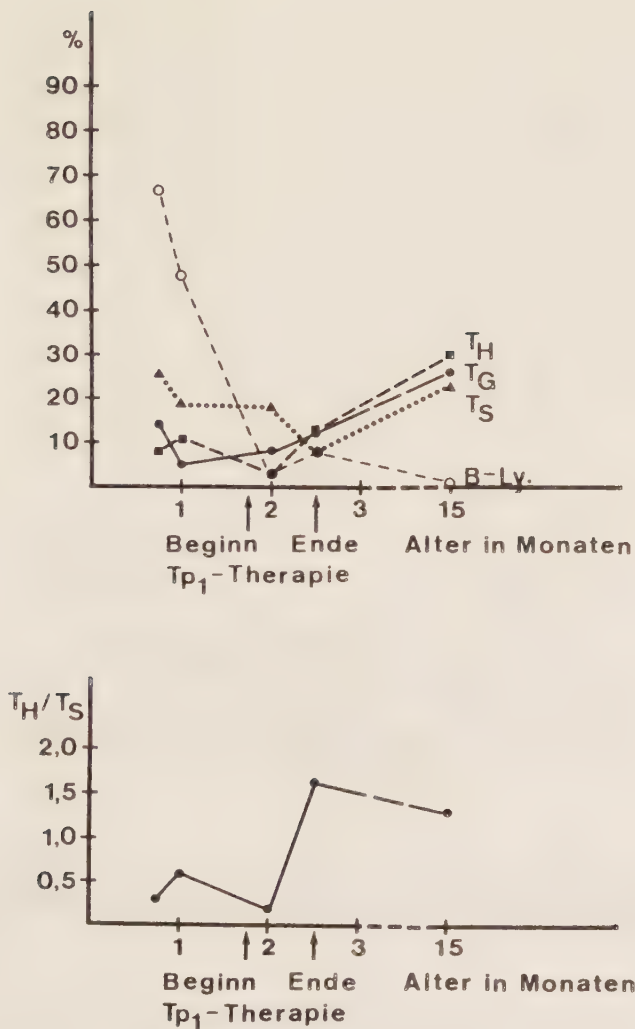


Abb. 8a und 8b. Untersuchungsergebnisse des Patienten 30 mit solitärem T-Zelldefekt aufgetragen als Verlaufskurve gegen das Alter.
 8a. T_C -, T_H -, T_S - und B-Lymphozyten.
 8b. T_H/T_S -Quotient.

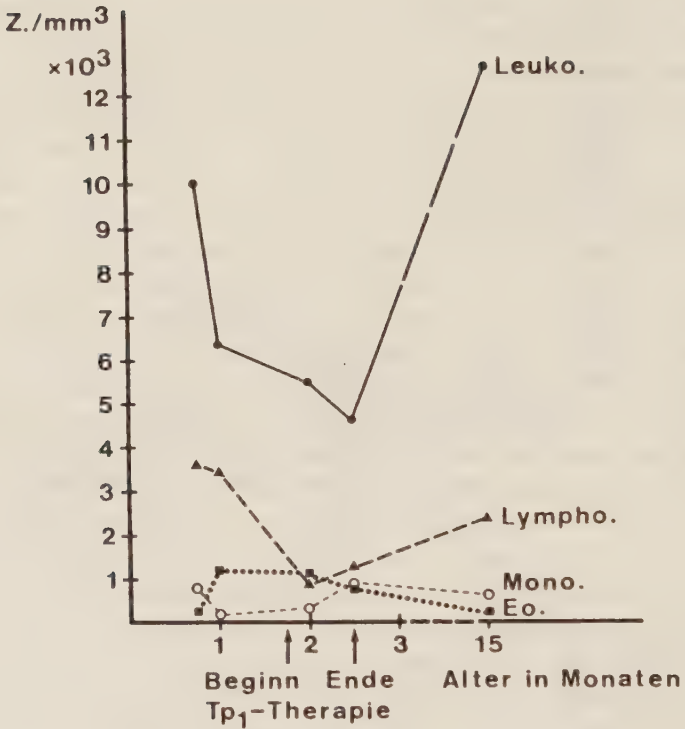


Abb.8c. Leukozyten-, Lymphozyten-, Monozyten- und Eosinophilenwerte des Patienten 30 mit solitärem T-Zelldefekt aufgetragen als Verlaufskurve gegen das Alter.

bei Patientin 29 sowie Lymphopenie, Eosinophilie und Monozytose an verschiedenen Untersuchungstagen bei Patient 30.

Der IgG-Wert war außer bei Patient 30 bei allen Patienten unter Immunglobulinsubstitution niedrig bis hochpathologisch erniedrigt (27). Der IgA-Wert war nur bei Patient 30 normal, bei Patientin 26 war er hingegen im unteren Normbereich, bei den übrigen Patienten sogar pathologisch er-

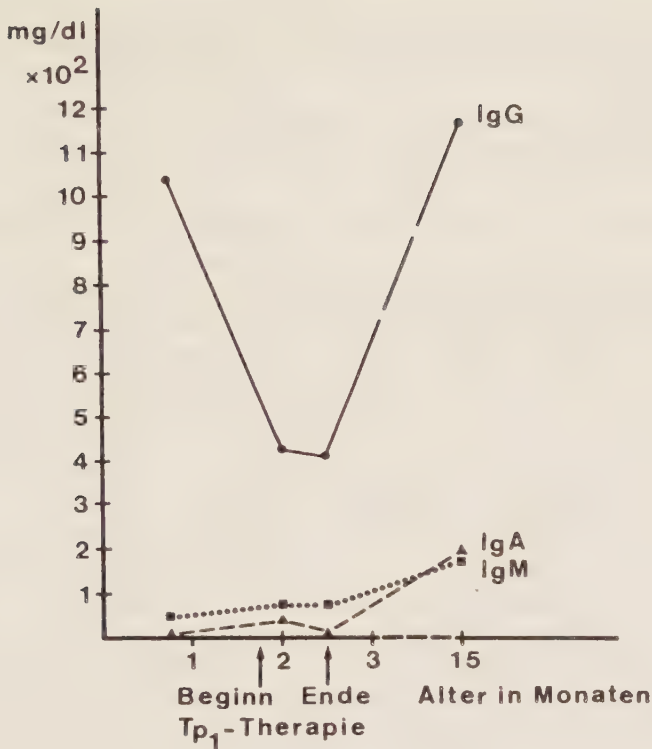


Abb.8d. IgG-, IgA-, und IgM-Werte des Patienten 30 mit solitärem T-Zelldefekt aufgetragen als Verlaufskurve gegen das Alter.

niedrigt. Das gleiche Ergebnis wie für den IgA-Wert findet sich auch beim IgM-Wert. Eine Ausnahme bildet hier nur der erniedrigte IgM-Wert der Patientin 26.

Die Patienten-Familien zeigten folgende Auffälligkeiten:

Die Laborwerte der Eltern 25 waren unauffällig.

Der Zwillingsbruder der Patientin 26 hatte außer einer

leichten T_G -Zell-Erniedrigung eine mäßige Lymphozytose (wie die Schwester). Die Mutter der Patientin hatte eine leichte Eosinophilie.

Die Mutter von Patient 30 zeigte eine Eosinophilie sowie eine Linksverschiebung.

Bei Patient 30 fanden sich im Verlauf der 14-monatigen Untersuchungszeit folgende Wertänderungen:

Zu Beginn der Untersuchungsreihe hatte der Patient pathologisch niedrige T_G - und T_H -Werte, die nach Erreichen einer Talsohle wieder anstiegen, aber pathologisch niedrig blieben. Der T_S -Wert des Patienten war zunächst normal, wurde dann pathologisch niedrig und stieg wieder auf Normalwert an (s.Abb.8a, S.71). Der T_H/T_S -Quotient entsprach dem pathologischen T_H/T_S -Verhältnis (s.Abb.8b, S.71).

Der HLA-DR-Wert stieg von pathologisch erniedrigt auf pathologisch erhöht an, der B-Lymphozytenwert zeigte die gegenteilige Entwicklung. Der NK-Wert war normal.

Die Leukozytenwerte stiegen vom Normalwert bei U_1 über eine pathologisch niedrige Senke wieder auf Normalwert an. Die Lymphozytenwerte folgten den Leukozytenwerten, die Eosinophilen zeigten genau die spiegelbildliche Tendenz dazu. Die Monozyten schwankten während der Untersuchungszeit zweimal zwischen erhöht und normal hin und her (s.Abb.8c, S.72).

Die Immunglobulinwerte des Patienten waren alle im Normbereich. Während der IgG-Wert jedoch eine deutliche Talsohle um den 2.Lebensmonat zeigte und dann wieder stark anstieg, nahmen der IgA-Wert über eine kleine Talsohle, der IgM-Wert ohne Talsohle langsam zu (s.Abb.8d, S.73).

3.2.2. Kinder mit Hämophilie.

Bei jedem Patienten wurde, soweit möglich, Blut für die Untersuchung mit monoklonalen Antikörpern entnommen, sowie für die Bestimmung der Immunglobulinkonzentrationen (IgG, IgA, IgM), für ein Differentialblutbild und für die Virusserologie des Hepatitis-A-, Hepatitis-B-, Epstein-Barr- und Zytomegalievirus.

Eine Bestimmung des HTLV-III-Antikörper-Titers erfolgte nicht, da eine routinemäßige Durchführung des HTLV-III-Testes erst ab August '84 möglich war und unsere Laboruntersuchungen im August '84 bereits abgeschlossen waren.

Untersucht wurden 33 Patienten: 30 Patienten mit Hämophilie A und 3 Patienten mit Hämophilie B.

1. Hämophilie-A-Patienten:

Die Patienten waren zwischen $2\frac{1}{12}$ und $21\frac{3}{12}$ Jahren alt mit einem Mittelwert von $11\frac{4}{12}$ Jahren.

Die Restaktivität des Faktors VIII lag zwischen 1% und 10%. Zwei Patienten hatten eine Hemmkörper-Hämophilie (Patient 21 und 22), bei einem Patienten fanden sich Kryoproteine im Blut (30) und ein Patient hatte Blutgruppe B (19).

13 Patienten unterlagen einer Dauertherapie (1x-3x/Woche), 16 Patienten wurden nur bei Bedarf mit Faktor VIII substituiert und bei einem Patienten ist die Therapie unbekannt (28).

Die Patienten wurden mit Faktor VIII-Konzentrat von verschiedenen Firmen behandelt. Patienten, die bis zum Zeitpunkt unserer Untersuchung Hepatitis-B-negativ waren, wurden "Hepatitis sicher" substituiert. Ein Patient (16) bekam trotzdem eine Hepatitis B. Der Patient mit Blutgruppe B wurde mit einem Blutgruppenspezifischen Präparat behandelt.

Tabelle 13. Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Hämophilie A.

Pat.	Alter	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	Eos /mm ³	Stab /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
1 AT	15 ¹⁰ /12	67	56	40	1,4	-	4	-	6100	2320	430	180	0	1910	411	298
"	+ 6 Mo.	73	48	57	0,9	13	13	14	5700	-	-	-	-	1940	379	257
2 BM	4 ³ /12	74	40	25	1,6	16	20	-	5400	3130	160	50	0	738	67	126
"	+ 6 Mo.	75	52	22	2,4	8	7	3	5900	3250	180	60	60	879	87	147
3 BM	17	67	58	24	2,4	-	5	-	6000	2400	120	240	0	2840	161	75
4 DS	2 ¹ /12	73	48	16	3,0	14	16	4	9500	7600	100	100	0	860	57	168
5 GR	16	71	38	30	1,3	15	14	-	5200	1560	160	50	0	-	-	-
"	+ 5 Mo.	72	28	39	0,7	19	20	32	6100	2870	430	120	60	1370	104	114
6 GF	3 ⁹ /12	50	19	12	1,6	41	42	9	8900	4360	180	180	90	1060	193	95
7 GM	9 ¹ /12	79	49	29	1,7	15	18	7	7300	3650	510	150	70	986	143	95
8 HB	5	78	48	25	1,9	8	18	7	9500	3800	190	190	0	874	52	109
"	+ 4 Mo.	74	59	30	2,0	10	13	9	-	-	-	-	-	-	-	-

Pat.	Alter J.	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	Eos /mm ³	Stab /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
9 HC	12	79	42	15	2,8	28	26	-	9500	3900	860	380	380	1470	178	103
"	+ 5 Mo.	55	28	14	2,0	20	19	10	9300	4560	280	370	190	1430	186	102
10 HB	9 ⁵ /12	75	50	24	2,1	12	12	-	8000	4240	240	560	0	1030	798	192
"	+ 7 Mo.	69	41	23	1,8	17	19	12	5500	3910	550	170	0	1280	92	211
11 JA	11 ⁸ /12	75	29	19	1,5	23	20	7	-	-	-	-	-	-	-	-
12 JH	11 ⁸ /12	67	23	29	0,8	21	15	13	-	-	-	-	-	-	-	-
13 KO	9 ⁹ /12	86	51	37	1,4	16	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	+ 4 Mo.	74	38	32	1,2	17	9	8	6000	3060	300	0	0	1800	103	152
14 KA	7 ³ /12	66	47	22	2,1	15	15	13	12500	7250	130	130	0	885	89	70
15 KA	17 ⁴ /12	82	33	29	1,1	16	12	19	6400	2620	320	0	0	1750	242	129
16 KI	13 ³ /12	64	38	22	1,7	-	7	-	4000	2000	0	160	0	2030	290	253
"	+ 12 Mo.	73	46	18	2,6	13	8	11	-	-	-	-	-	-	-	-

Pat.	Alter	T _G	T _H	T _S	T _H /T _S	HLA-DR	B ₁	HNK ₁	Leuko	Lymph	Mono	Eos	Stab	IgG	IgA	IgM
J.		%	%	%		%	%	%	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	/mm ³	mg%	mg%	mg%
17 KM	3 ⁶ /12	66	39	19	2,1	15	24	12	8700	4790	350	170	0	859	70	166
"	+ 2 Mo.	30	11	9	1,2	43	44	4	7200	4460	430	360	0	986	82	190
18 KH	10 ⁵ /12	64	46	25	1,8	22	2	-	6400	1790	260	130	0	4180	72	186
"	+ 9 Mo.	62	40	20	2,0	10	9	14	6300	2650	320	60	0	4020	94	195
"	+ 4 Mo.	65	32	20	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19 KD	20 ⁴ /12	64	41	28	1,5	-	3	-	6700	2680	130	0	0	4140	842	372
"	+ 12 Mo.	69	28	24	1,2	13	9	9	5100	2500	150	100	100	1970	419	204
20 MP	19	79	58	31	1,9	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	+ 10 Mo.	86	45	42	1,1	10	12	20	6000	3000	360	300	300	1040	214	59
"	+ 4 Mo.	75	47	26	1,8	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21 MR	18 ⁶ /12	75	39	43	0,9	16	13	-	5800	3710	350	60	0	1250	181	128
22 MK	20 ¹⁰ /12	71	42	17	2,5	11	9	9	-	-	-	-	-	-	-	-
23 PC	16	68	43	40	1,1	16	23	23	9300	3530	650	470	280	1330	361	-
"	+ 7 Mo.	55	29	22	1,3	-	22	12	-	-	-	-	-	-	-	-

Pat.	Alter J.	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	Eos /mm ³	Stab /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
24 PM	2 ² /12	66	44	12	3,7	33	33	9	14900	10430	450	150	0	998	80	125
25 SE	18 ⁷ /12	62	33	42	0,8	12	11	-	5900	1950	530	180	120	846	356	70
26 SM	3 ⁸ /12	64	54	12	4,5	26	8	19	6900	1930	350	410	0	778	158	48
"	+ 5 Mo.	54	23	13	1,8	31	18	7	-	-	-	-	-	-	-	-
27 SC	8 ⁹ /12	73	50	11	4,6	25	22	-	5300	2860	110	160	0	1440	90	85
"	+ 5 Mo.	71	39	10	3,9	17	16	9	-	-	-	-	-	-	-	-
28 WD	7 ⁶ /12	56	44	37	1,2	18	8	12	6300	2840	570	440	380	-	-	-
"	+ 3 Mo.	70	51	18	2,8	12	15	10	-	-	-	-	-	-	-	-
29 WH	4 ⁹ /12	73	58	16	3,6	16	18	6	10400	4260	100	310	0	835	79	83
"	+ 5 Mo.	73	51	16	3,2	10	11	7	-	-	-	-	-	-	-	-
30 ZK	14	73	40	11	3,6	15	17	6	6600	2510	790	0	130	1340	156	165

3 Patienten wurden während unserer Studie mit HB-Vax geimpft (2,4,17). Bei 2 Patienten davon war die Impfung erfolgreich (2,4), bei einem nicht (17).

15 Patienten wurden 2 mal untersucht mit einem zeitlichen Abstand von 2 Monaten bis zu 12 Monaten. 2 Patienten wurden 3 mal untersucht, jeweils über einen Zeitraum von 13 Monaten.

Bis zum Ende der Untersuchungszeit waren 4 Patienten Anti-HAV-, Anti-HBs-, Epstein-Barr- und Zytomegalie-Virus-negativ. 11 Patienten waren Anti-HAV-positiv. 18 Patienten waren Anti-HBs-positiv, 2 davon nach erfolgreicher Hepatitis-B-Impfung. 22 Patienten waren Epstein-Barr-Virus-(EBV)-positiv, eine Infektion davon war frisch (25). 7 Patienten waren Zytomegalie-positiv, 2 Infektionen waren hier ebenfalls frisch.

Auswertung:

Die Untersuchungsergebnisse der Hämophilie-A-Patienten sind aus Tabelle 13, S.76-79 zu sehen.

Von 30 Patienten erhielten wir insgesamt 49 Untersuchungsergebnisse, die nach folgenden Gesichtspunkten aufbereitet wurden:

1. Das Gesamtergebnis der Untersuchungen für jeden Laborparameter wurde einmal als Mittelwert aller 49 Untersuchungen (G_{49} mit $n=49$) und einmal als Mittelwert aus den 30 Patienten (G_{30} mit $n=30$, bei mehrmals untersuchten Patienten wurde der Mittelwert des Patienten verwendet) berechnet.
2. Bei mehrmals untersuchten Patienten ($n=17$) wurde für jeden Laborparameter der Mittelwert aus der 1. und 2. Untersuchung (U_1 und U_2) berechnet. Die U_1 und U_2 lagen dabei 2 - 12 Monate auseinander mit einem Mittelwert von ca. 6 Monaten.

3. Die Patienten (n=49) wurden in 4 etwa gleich große Altersgruppen aufgeteilt.

I = 2J. - 5J. n=13

II = 6J. - 11J. n=15

III = 12J. - 16J. n=11

IV = 17J. - 22J. n=10

Wieder wurden die Mittelwerte für jede Gruppe berechnet, wobei von mehrfach untersuchten Patienten jeder Untersuchungswert einzeln verwendet wurde.

4. Die T_H - und T_S -Werte sowie ihr Quotient (T_H/T_S) wurden auf Korrelation mit dem Patientenalter (n=49) untersucht und die Regressionsgerade berechnet.

5. Geeignete Patienten wurden nach Virusinfektionen in 4 Gruppen aufgeteilt und der Mittelwert berechnet:

A = Anti-HAV-, Anti-HBs-, EBV- und Zytomegalie-Virus-negativ.

B = nur EBV-positiv.

C = EBV- und Hepatitis- (Anti-HAV und Anti-HBs) positiv.

D = EBV-, Hepatitis- und Zytomegalie-positiv.

Gruppe A umfaßt dabei 4 Patienten, Gruppe B 7 Patienten, Gruppe C 9 Patienten und Gruppe D 7 Patienten.

Für diese Einteilung waren nur Patienten geeignet, von denen gesicherte Werte über die Infektionen vorlagen und die in das oben genannte Gruppenschema paßten.

Jeder Anti-HAV-positive Patient war auch Anti-HBs-positiv. Daher wurden die Patienten zur Gruppe Hepatitis-positiv zusammengefaßt.

Bei mehrfach untersuchten Patienten wurde jedes Untersuchungsergebnis einzeln verwendet. Bei 2 Patienten (18, 19) kommen die U_1 -Ergebnisse in Gruppe C, die U_2 - und U_3 - bzw. U_2 -Ergebnisse in Gruppe D vor.

6. Als letztes wurden alle Patienten herausgesucht, die bei einer Untersuchung einen T_H/T_S -Quotientenwert unter 1,2 und den T_S -Wert hochnormal oder erhöht hatten. Die Mit-

telwerte dieser Patienten ($n=10$) wurden gegen die Mittelwerte aus allen 30 Patienten (G_{30}) ausgetestet.

Da unsere Normalwerte für die monoklonalen Antikörper aus über 1000 Untersuchungen resultieren, können die vorliegenden Ergebnisse von maximal 30 Patienten aus Mangel an einem geeigneten Testverfahren nicht gegen die Normalwerte ausgetestet werden. Es ist demzufolge nur ein beschreibender Vergleich möglich.

Die Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Patientengruppen untereinander können jedoch mit dem Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben ausgetestet werden. Als Irrtumswahrscheinlichkeit für alle Tests wurde 5% ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

In 178 Tests wurden folgende Ergebnisse jeweils gegeneinander ausgetestet:

1. Gesamtergebnis G_{49} gegen Gesamtergebnis G_{30} .
2. U_1 gegen U_2 .
3. Gruppen I - IV und A - D jeweils untereinander.
4. Die Gruppe mit T_H/T_S -Quotient unter 1,2 gegen G_{30} .

Ergebnisse:

1. Gesamtergebnis als Mittelwert aus 49 Untersuchungen (G_{49}) und als Mittelwert aus 30 Patienten (G_{30}):

Zwischen G_{49} und G_{30} ließ sich für keinen der ermittelten Laborwerte mit dem Wilcoxon-Test ein signifikanter Unterschied ermitteln. Die Ergebnisse für G_{49} und G_{30} sind aus Tabelle 14, S.87 und den Abbildungen 9a-d, S. 83-86 zu ersehen.

Im Vergleich zu den Normalwerten fanden sich folgende Ergebnisse: Die T_G -Werte wichen nicht vom Normalwert ab, die T_H -Zellen waren niedrig normal, die T_S -Zellen hoch normal.

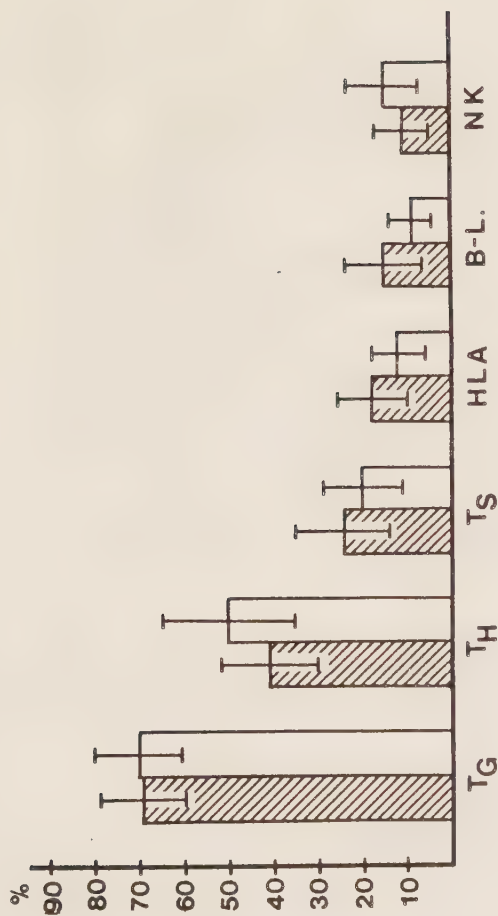


Abb. 9a. Vergleichende Darstellung des Gesamtergebnisses aus 49 Untersuchungen (▨) und der Normalwerte (□) für T_G - bis NK-Zellen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

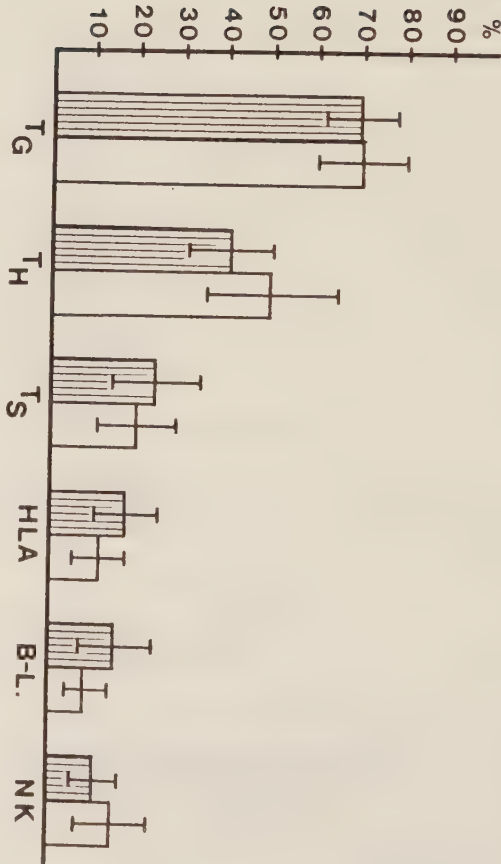


Abb. 9b. Vergleichende Darstellung des Gesamtergebnisses von 30 Patienten (▨) und der Normalwerte (□) für T_G bis NK-Zellen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

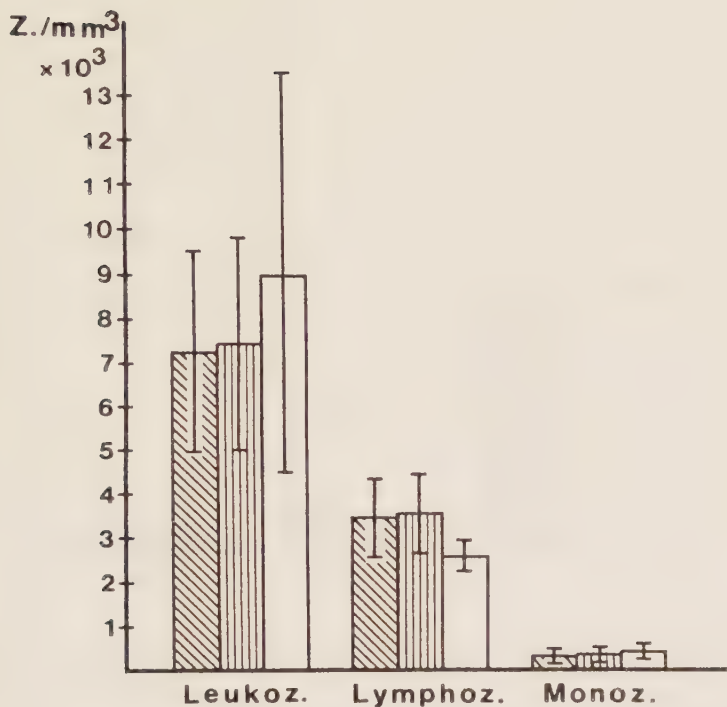


Abb.9c. Vergleichende Darstellung des Gesamtergebnisses von 49 Untersuchungen (▨) bzw. 30 Patienten (▤) und der Normalwerte (□) für Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

Der HLA-DR-Wert war fast 1σ , der B-Lymphozytenwert über 1σ größer als der Normalwert d.h. beide Werte waren pathologisch erhöht. Die NK-Zellen waren niedrig normal. Die Leukozytenwerte waren niedrig normal, die Lymphozytenwerte waren hoch normal, die Monozyten normalwertig. Die IgG-Werte waren hoch normal, IgA und IgM normal. Der T_H/T_S -Quotient lag mit genau 2,0 im Normbereich.

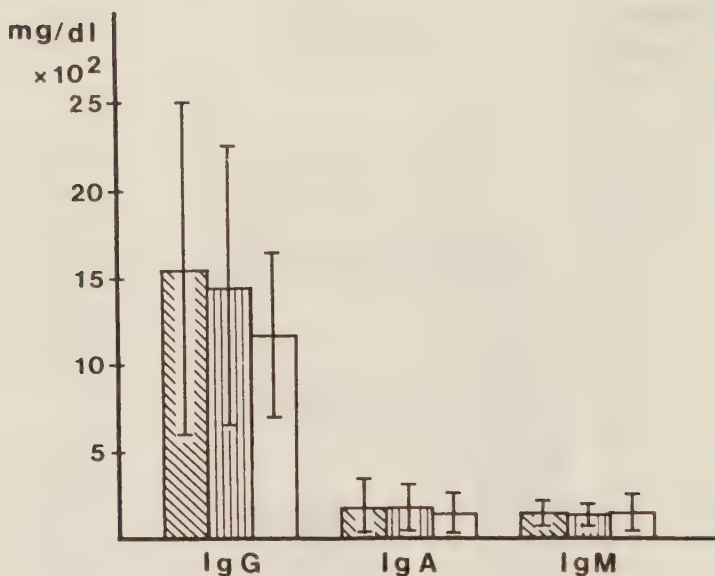


Abb.9d. Vergleichende Darstellung des Gesamtergebnisses von 49 Untersuchungen (▨) bzw. 30 Patienten (▤) und der Normalwerte (□) für IgG, IgA und IgM (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

2. Vergleich zwischen den Mittelwerten aus der 1. und 2. Untersuchung bei Patienten, die mehrmals untersucht wurden:

Zwischen der 1. und 2. Untersuchung änderte sich keiner der Laborwerte signifikant (s. Tabelle 14, S.87 und Abb.10a-d, S.88-90). Dennoch ist eine Abnahme der T_H -Zellen und der Leukozyten deutlich zu erkennen.

Tabelle 14. Gesamtergebnis von 49 Untersuchungen bzw. von 30 Patienten und Ergebnis der 1. und 2. Untersuchung von mehrmals untersuchten Patienten.

Art der Untersuchung	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%	
Gesamtergebnis von	n	49	49	49	41	48	33	35	34	34	33	33	33	
49 Untersuchungen	$\bar{x}$	69,0	41,6	24,4	2,0	17,8	15,2	11,1	7274	3506	335	1550	187	149
	s	9,6	10,8	10,6	1,0	8,1	8,7	6,0	2264	887	210	948	161	74
Gesamtergebnis von	n	30	30	30	29	30	27	27	27	27	26	26	25	25
30 Patienten	$\bar{x}$	69,1	40,8	24,1	2,0	17,7	15,7	11,2	7446	3582	335	1451	178	136
	s	8,0	9,5	10,1	0,9	7,4	8,5	5,9	2419	894	216	803	135	66
Ergebnis der 1. Unt. von mehrmals unters. Patienten	n	17	17	17	13	17	6	15	15	15	13	13	12	12
	$\bar{x}$	70,7	46,8	25,7	2,1	17,9	13,2	13,2	7180	3059	294	1663	212	168
	s	7,5	6,9	9,3	1,1	5,8	8,0	6,7	1931	704	201	1185	225	98
Ergebnis der 2. Unt. von mehrmals unters. Patienten	n	17	17	17	16	17	17	10	9	9	10	10	10	10
	$\bar{x}$	66,8	38,7	24,1	1,9	16,4	15,5	11,2	6310	3338	334	1672	176	163
	s	12,6	12,6	12,6	0,9	9,1	8,7	6,7	1185	549	145	912	126	60

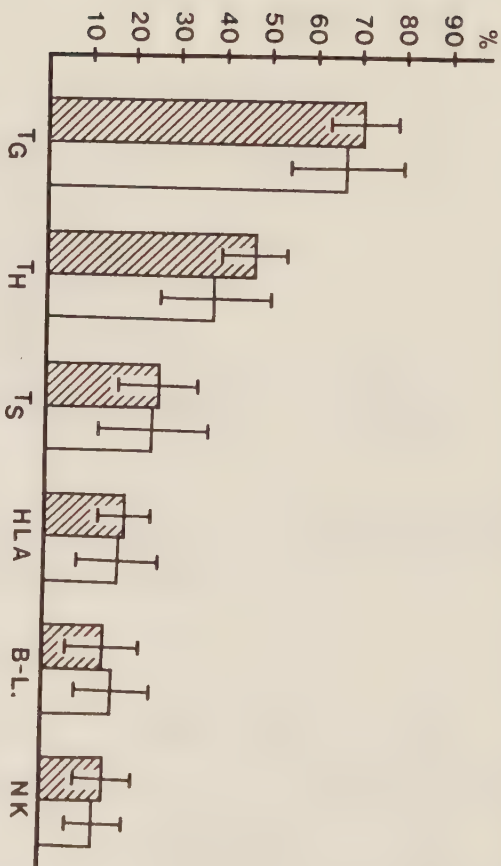


Abb.10a. Vergleichende Darstellung der Ergebnisse der 1. (▨) und 2. (□) Untersuchung von mehrmals untersuchten Patienten für T_G- bis NK-Zellen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

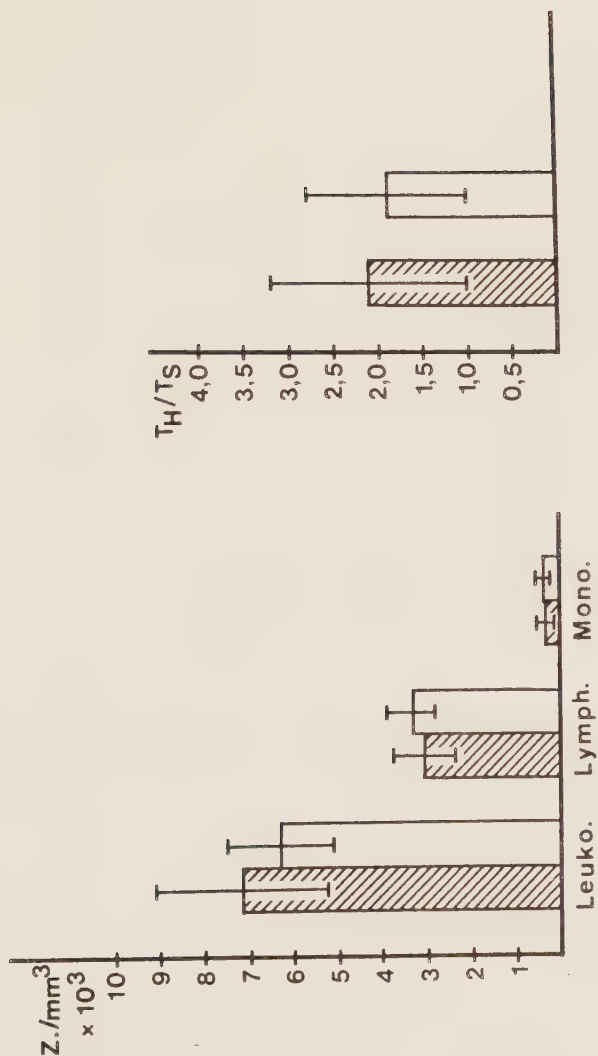


Abb. 10b und 10c. Vergleichende Darstellung der Ergebnisse der 1. (□) und 2. (▨) Untersuchung von mehrmals untersuchten Patienten für den T_H/T_S -Quotienten bzw. für Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

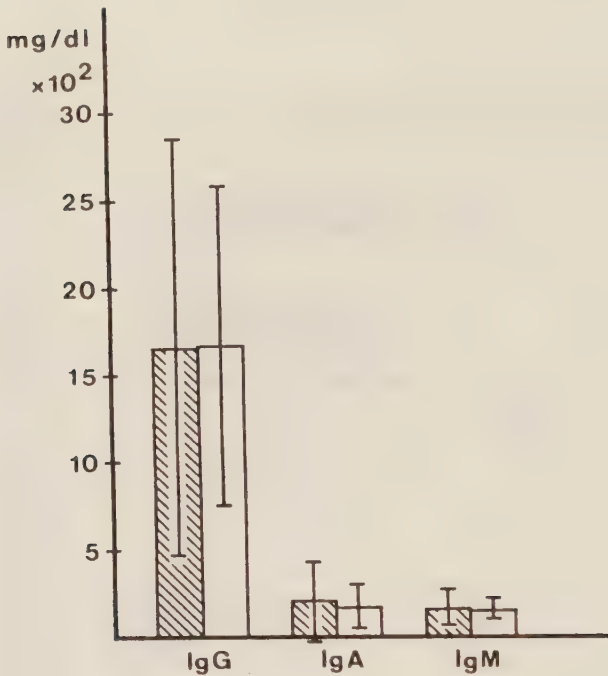


Abb.10d. Vergleichende Darstellung der Ergebnisse der 1. (▨) und 2. (□) Untersuchung von mehrmals untersuchten Patienten für IgG, IgA und IgM (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

3. Untersuchungsergebnisse nach Aufteilung der Patienten in 4 Altersgruppen:

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15, S.91 und den Abbildungen 11a-e, S.92-95, dargestellt.

Nach dem Wilcoxon-Test sind für folgende Altersgruppen untereinander signifikante Unterschiede zu verzeichnen:

Tabelle 15. Versuchsergebnisse geordnet nach 4 Altersgruppen.

Altersgruppe	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
Gruppe I	n 13	13	13	13	13	13	12	10	10	10	10	10	10
2 - 6 J.	$\bar{x}$ 65,4	42,0	17,5	2,5	20,9	20,9	8,0	8730	4697	262	887	92	126
	s 13,5	15,3	6,3	1,0	12,5	11,9	4,3	2726	1327	140	100	46	44
Gruppe II	n 15	15	15	15	14	14	10	9	9	9	9	9	9
6 - 12 J.	$\bar{x}$ 70,1	42,0	23,7	2,0	17,1	13,6	10,5	7067	3548	360	1953	95	148
	s 7,4	8,6	8,1	1,0	4,4	5,5	2,6	2202	827	219	1357	21	57
Gruppe III	n 11	11	11	11	8	11	7	9	8	8	8	8	7
12 - 17 J.	$\bar{x}$ 68,2	39,6	28,0	1,8	17,4	15,7	15,4	6867	2843	412	1603	258	185
	s 7,6	8,9	14,4	0,9	5,0	7,2	9,0	2012	467	261	301	117	83
Gruppe IV	n 10	10	10	10	6	10	4	7	7	7	7	7	7
17 - 22 J.	$\bar{x}$ 73,0	42,4	30,6	1,5	13,0	9,4	14,3	5986	2712	281	1977	345	148
	s 7,8	10,1	8,9	0,6	2,5	4,0	6,1	501	605	156	1166	238	111

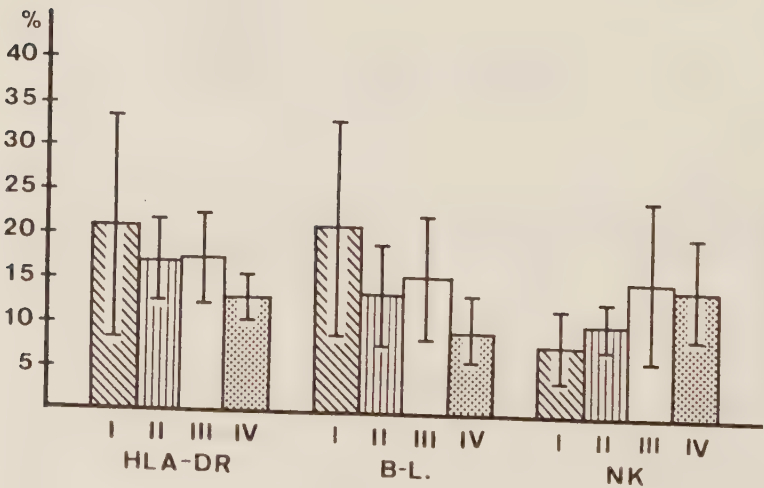
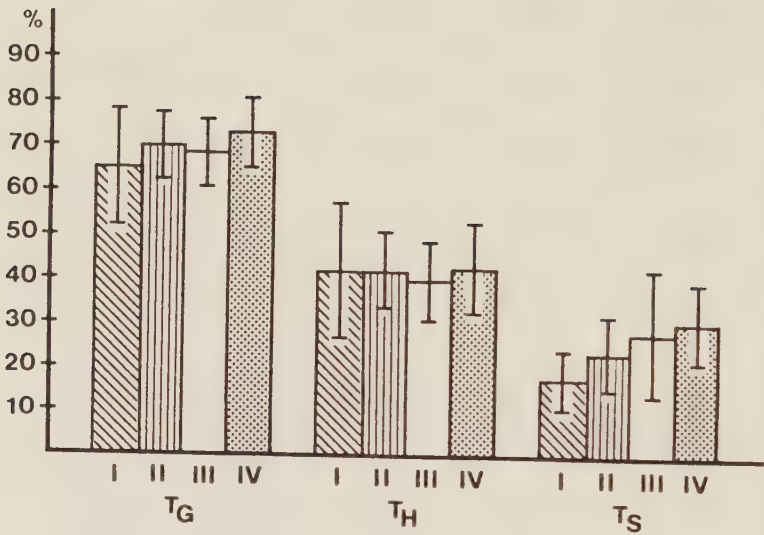


Abb.11a und 11b. Darstellung der Untersuchungsergebnisse der T_G- bis NK-Zellen geordnet nach 4 Altersgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

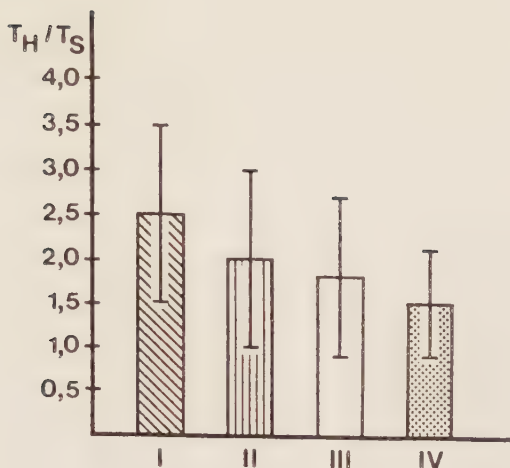


Abb.11c. Darstellung der Untersuchungsergebnisse des T_H/T_S -Quotienten geordnet nach 4 Altersgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

T_G -Zellen: kein signifikanter Unterschied.

T_H -Zellen: kein signifikanter Unterschied.

T_S -Zellen: Gruppe I signifikant niedriger als Gruppe IV.

T_H/T_S -Quotient: Gruppe I signifikant höher als Gruppe IV.

HLA-DR-Zellen: kein signifikanter Unterschied.

B-Lymphozyten: Gruppe I und III sign. höher als Gruppe IV.

NK-Zellen: Gruppe I sign. niedriger als Gruppe III.

Leukozyten: Gruppe I sign. höher als Gruppe IV.

Lymphozyten: Gruppe I und II sign. höher als Gruppe III.

Monozyten: kein signifikanter Unterschied.

IgG: Gruppe I sign. niedriger als Gruppe II, III und IV.

IgA: Gruppe I sign. niedriger als Gruppe III und IV,

Gruppe II sign. niedriger als Gruppe III und IV.

IgM: kein signifikanter Unterschied.

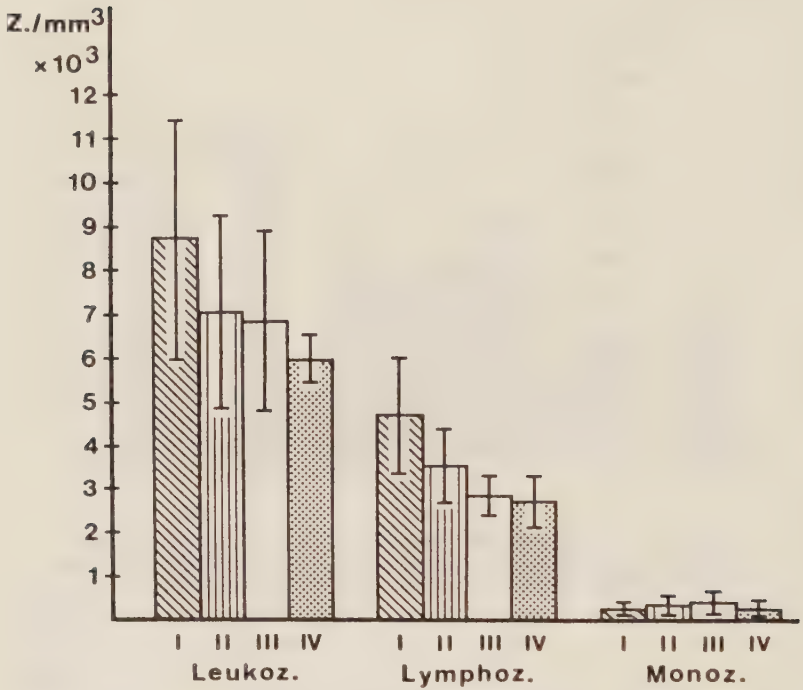


Abb.11d. Darstellung der Untersuchungsergebnisse von Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten geordnet nach 4 Altersgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

Es zeigten sich mit zunehmendem Alter folgende Tendenzen: Zunahme der T_S - und NK-Zellen sowie von IgG und IgA.

Abnahme des T_H/T_S -Quotienten, der HLA-DR-Zellen (keine Signifikanz), der B-Lymphozyten, der Leukozyten und der Lymphozyten.

Weitgehend unverändert blieben T_G - und T_H -Zellen, Monozyten und IgM.

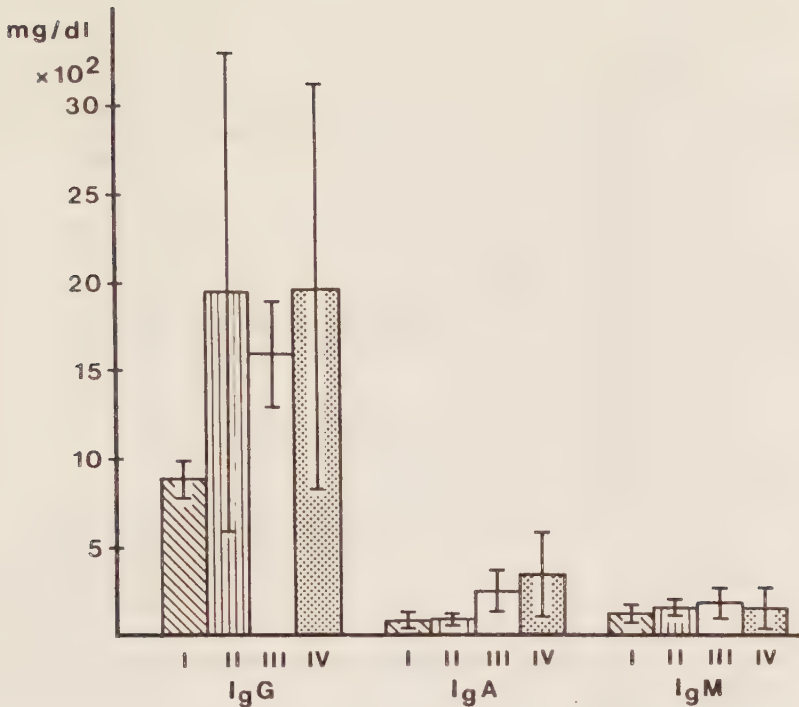


Abb.11e. Darstellung der Untersuchungsergebnisse von IgG, IgA und IgM geordnet nach 4 Altersgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

4. Korrelation der T_H - und T_S - Zellen sowie des T_H/T_S -Quotienten mit dem Patientenalter:

Die Korrelationsdiagramme für die T_H - und T_S -Zellen bzw. für den T_H/T_S -Quotienten sind in den Abbildungen 12a-c, S.96 bis 98 dargestellt.

Für die Korrelation T_H -Wert - Alter ergab sich ein Korrelationskoeffizient $r = -0,053$. Die Korrelation war somit ausgesprochen gering d.h. der T_H -Wert zeigte mit

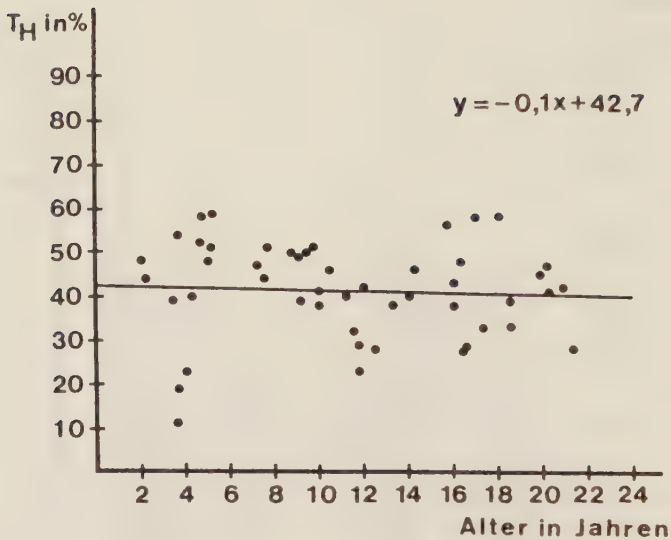


Abb.12a. Korrelationsdiagramm T_H-Zellen zum Patientenalter (n=49).

Korrelationskoeffizient $r = -0,053$

Regressionsgerade: $y = -0,1x + 42,7$

zunehmendem Alter kaum eine Veränderung, sondern blieb fast konstant.

Die Korrelation des T_S-Wertes zum Alter war mit $r = 0,51$ deutlich ausgeprägt und positiv d.h. mit zunehmendem Alter nahm der T_S-Wert deutlich zu.

Der Quotient aus T_H und T_S mußte als Folge der fehlenden T_H-Korrelation und der stark positiven T_S-Korrelation eine deutlich negative Korrelation zum Alter aufweisen. Dies war mit $r = -0,443$ auch der Fall d.h. der T_H/T_S-Quotient nahm mit zunehmendem Patientenalter sichtbar ab.

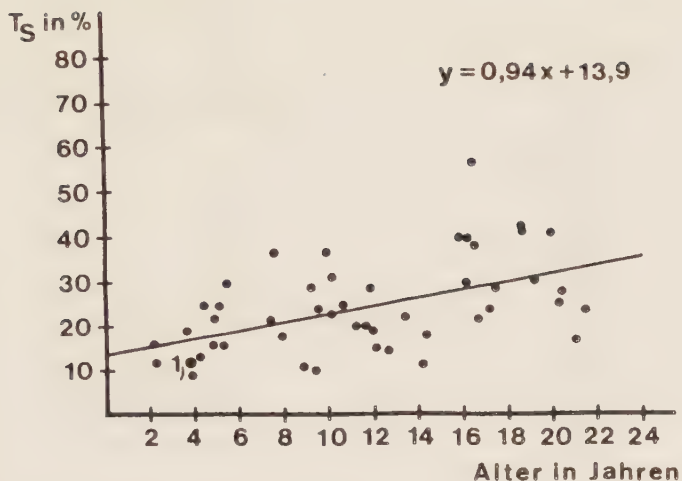


Abb.12b. Korrelationsdiagramm T_S-Zellen zum Patientenalter (n=49).

Korrelationskoeffizient $r = 0,51$

Regressionsgerade: $y = 0,94x + 13,9$

1) = Punkt 2x (Patient 17,2.U. und Patient 26,1.U.).

5. Ergebnisse der 4 verschiedenen Virusinfektionsgruppen:

Die Ergebnisse sind aus Tabelle 16, S.99, und den Abbildungen 13a-e, S.100 - 103, zu ersehen.

Nach dem Wilcoxon-Test sind folgende Gruppen untereinander signifikant verschieden:

T_G-Zellen: kein signifikanter Unterschied.

T_H-Zellen: Gruppe A und C sign. höher als Gruppe D.

T_S-Zellen: Gruppe A sign. niedriger als Gruppe C und D.

T_H/T_S-Quotient: Gruppe A, B und C sign. höher als Gru.D.

HLA-DR-Zellen: kein signifikanter Unterschied.

B-Lymphozyten: Gruppe B sign. höher als Gruppe C.

NK-Zellen: kein signifikanter Unterschied.

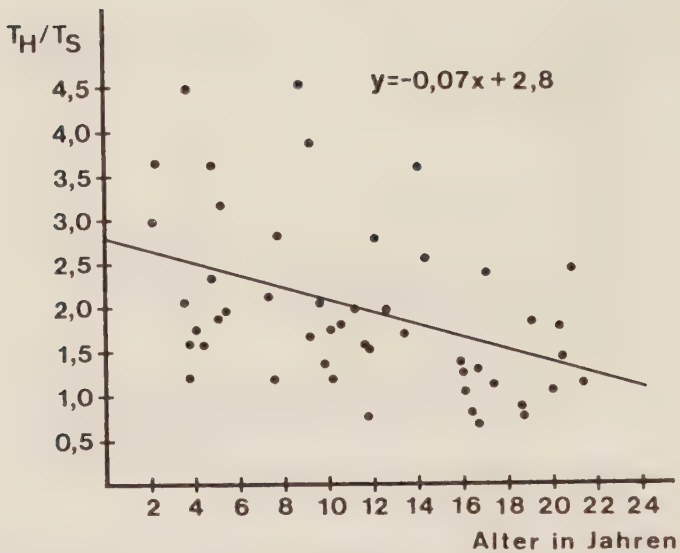


Abb.12c. Korrelationsdiagramm T_H/T_S -Quotient zum Patientenalter (n=49).

Korrelationskoeffizient: $r = -0,443$

Regressionsgerade: $y = -0,07x + 2,8$

Leukozyten: Gruppe B sign. höher als Gruppe D.

Lymphozyten: Gruppe B sign. höher als Gruppe C.

Monozyten: kein sign. Unterschied.

IgG: Gruppe A sign. niedriger als Gruppe C und D,

Gruppe B sign. niedriger als Gruppe C und D.

IgA: Gruppe B sign. niedriger als Gruppe C und D.

IgM: kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 16. Untersuchungsergebnisse geordnet nach 4 Infektionsgruppen.

Infektgruppe	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
Gruppe A	n	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4
Pat. ohne	$\bar{x}$	69,3	49,0	16,3	3,4	22,8	19,8	11,3	9400	4634	282	837	96
Infektionen	n	5,0	8,4	6,1	1,2	8,3	10,3	6,8	4223	1739	150	114	37
Gruppe B	n	7	7	7	7	7	5	6	6	6	6	6	6
Pat. nur mit	$\bar{x}$	67,1	41,0	22,7	1,8	18,0	20,3	9,6	8567	4840	368	986	77
EBV-Infekt	s	17,9	14,0	8,3	0,4	11,4	11,4	3,9	2364	882	283	160	15
Gruppe C	n	9	9	9	9	4	9	3	7	7	7	7	6
Pat. mit	$\bar{x}$	69,4	48,3	28,6	1,8	16,5	8,3	13,6	6543	2656	268	2488	326
EBV-u.Hep.-I.	s	6,1	7,5	7,6	0,5	3,9	7,2	8,3	1590	497	190	1282	259
Gruppe D	n	7	7	7	7	6	6	4	5	5	4	4	4
Pat. mit EBV-	$\bar{x}$	68,7	32,6	29,3	1,2	15,7	13,3	17,0	5700	2645	274	2153	200
Hep.-u.Cyt.-I.	s	4,4	6,6	9,0	0,5	4,0	4,1	10,2	534	701	103	1284	151

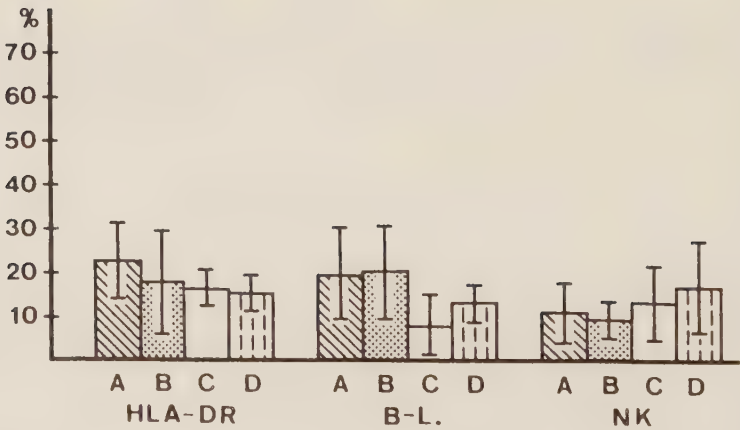
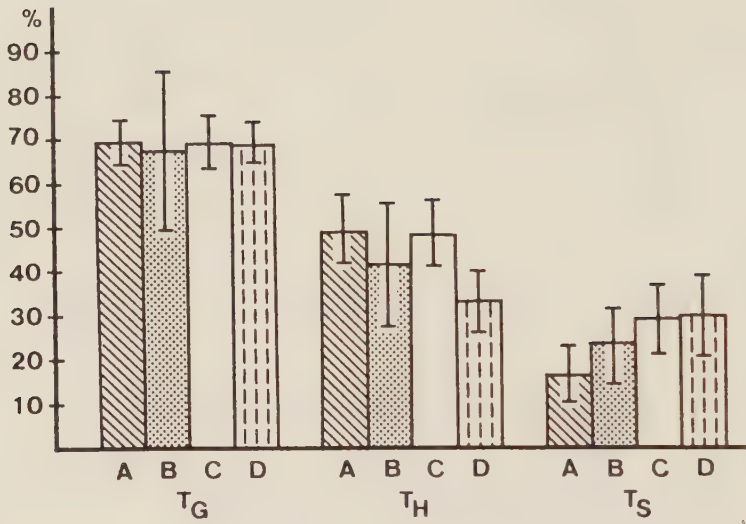


Abb.13a und 13b. Darstellung der Ergebnisse der T_G- bis NK-Zellen geordnet nach 4 Infektionsgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

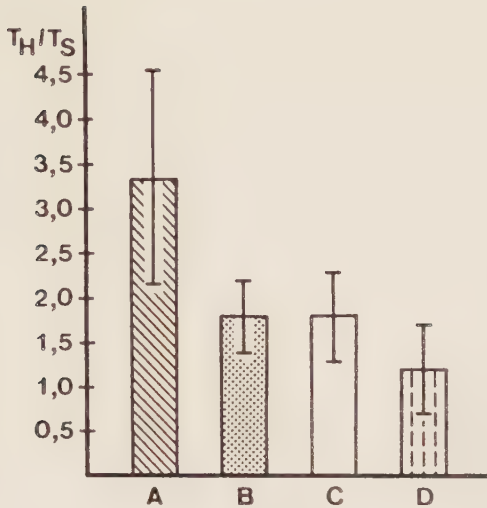


Abb.13c. Darstellung der Ergebnisse des T_H/T_S -Quotienten geordnet nach 4 Infektionsgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

Mit zunehmender Infektionszahl zeigten sich folgende Tendenzen:

Zunahme der T_S -Zellen sowie von IgG und IgA.

Abnahme der T_H -Zellen, des T_H/T_S -Quotienten, der HLA-DR-Zellen (keine Signifikanz), der B-Lymphozyten, der Leukozyten und der Lymphozyten.

Weitgehend unverändert blieben die T_G -Zellen, die NK-Zellen, die Monozyten und IgM.

6. Patienten mit T_H/T_S unter 1,2 und T_S -Zellen hoch normal oder erhöht:

10 Patienten (1,5,12,13,15,19,20,21,23,25) fielen unter die oben genannten Kriterien. 8 dieser 10 Patienten waren 16 Jahre oder älter (Mittelwert 16,5 Jahre).

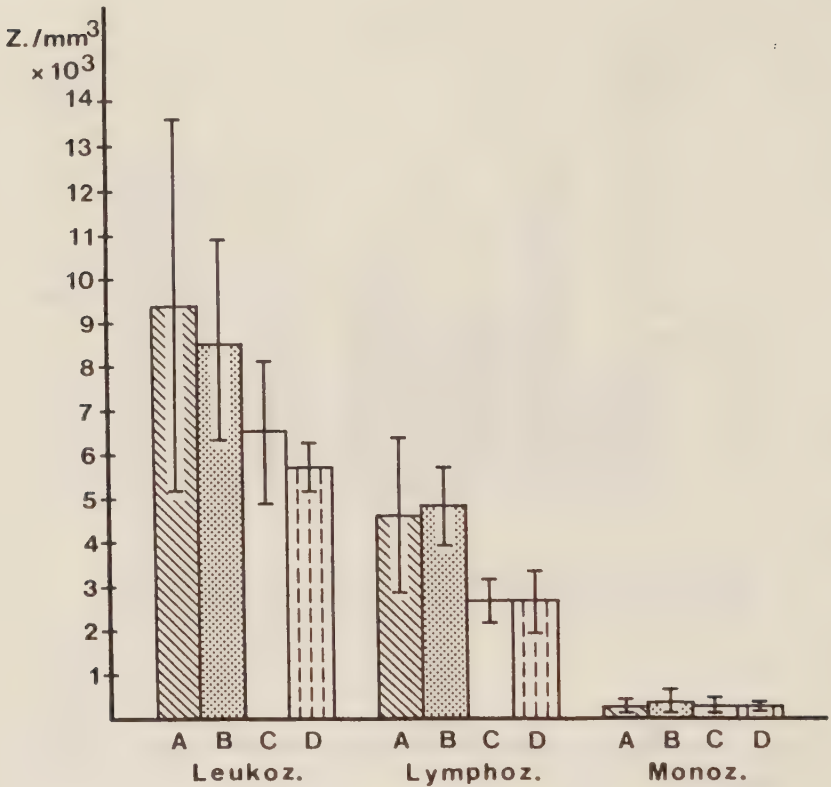


Abb.13d. Darstellung der Ergebnisse der Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten geordnet nach 4 Infektionsgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

Die Hälfte der Patienten unterlag einer Dauertherapie, die andere Hälfte einer Bedarfstherapie.

Die Patienten waren für mindestens eine der untersuchten Virusinfektionen positiv.

7 Patienten zeigten eine pathologische Erhöhung des T_S -Wertes, 6 Patienten eine pathologische Erniedrigung des T_H -Wertes.

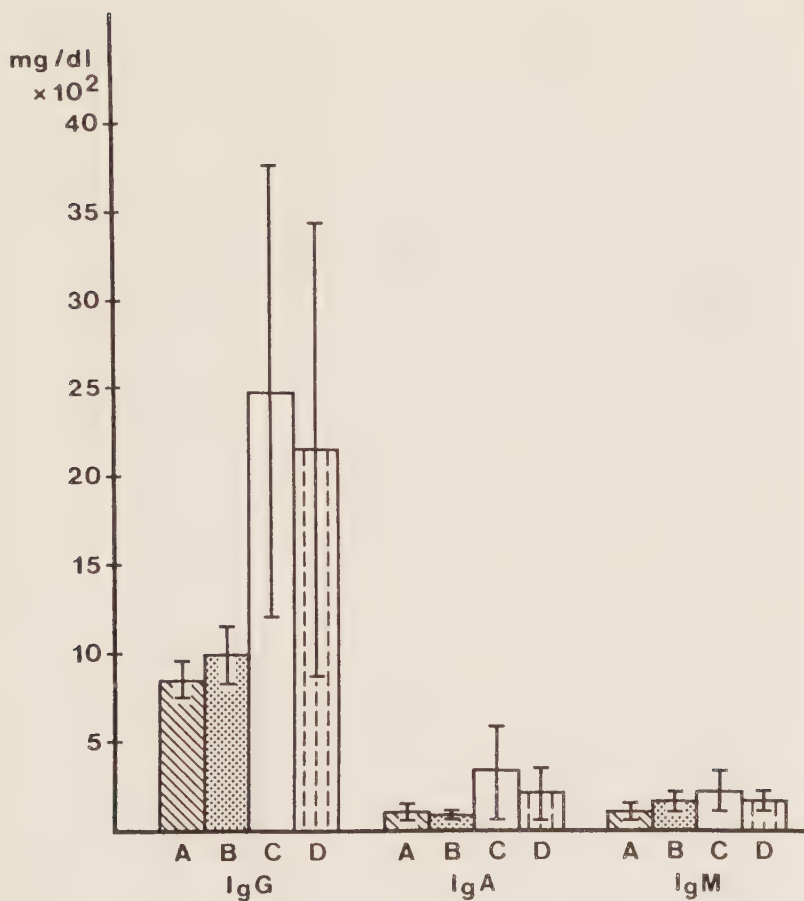


Abb.13e. Darstellung der Ergebnisse von IgG, IgA und IgM geordnet nach 4 Infektionsgruppen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

Tabelle 17. Patienten mit T_H/T_S unter 1,2.

Pat.	Alter	T_G	T_H	T_S	T_H/T_S	HLA-DR	B_1	HNK ₁	Leuko	Lymph	Mono	IgG	IgA	IgM	HA	HB	EBV	Cyt.
J.	%	%	%	%	%	%	%	%	/mm ³	/mm ³	/mm ³	mg%	mg%	mg%				
1 AT	15 ¹⁰ /12	67	56	40	1,4	-	4	-	6100	2320	430	1910	411	298	+	+	+	-
"	+ 6 Mo.	73	48	57	0,9	13	13	14	5700	-	-	1940	379	257	+	+	+	-
5 GR	16	71	38	30	1,3	15	14	-	5200	1560	160	-	-	-	+	+	+	+
"	+ 5 Mo.	72	28	39	0,7	19	20	32	6100	2870	430	1370	104	114	+	+	+	+
12 JH	11 ⁸ /12	67	23	29	0,8	21	15	13	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
13 KO	9 ⁹ /12	86	51	37	1,4	16	10	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
"	+ 4 Mo.	74	38	32	1,2	17	9	8	6000	3060	300	1800	103	152	-	-	+	-
15 KA	17 ⁴ /12	82	33	29	1,1	16	12	19	6400	2620	320	1750	242	129	+	+	+	-
19 KD	20 ⁴ /12	64	41	28	1,5	-	3	-	6700	2680	130	4140	842	372	+	+	+	-
"	+ 12 Mo.	69	28	24	1,2	13	9	9	5100	2500	150	1970	419	204	+	+	+	+

Fortsetzung Tabelle 17.

Pat.	Alter J.	T _G %	T _H %	T _S %	T _H /T _S	HLA-DR %	B ₁ %	HNK ₁ %	Leuko /mm ³	Lymph /mm ³	Mono /mm ³	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%	HA	HB	EBV	Cyt.
20 MP	19	79	58	31	1,9	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"	+ 10 Mo.	86	45	42	1,1	10	12	20	6000	3000	360	1040	214	59	-	+	+	-
"	+ 4 Mo.	75	47	26	1,8	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
21 MR	18 ⁶ /12	75	39	43	0,9	16	13	-	5800	3710	350	1250	181	128	+	+	+	+
23 PC	16	68	43	40	1,1	16	23	23	9300	3530	650	1330	361	-	-	+	+	-
"	+ 7 Mo.	55	29	22	1,3	-	22	12	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
25 SE	18 ⁷ /12	62	33	42	0,8	12	11	-	5900	1950	530	846	356	70	+	+	+	-
n	10	10	10	10	10	10	10	8	9	9	9	9	9	8				
$\bar{x}$	16,5	72	28	35	1,1	15	13	17	6317	2792	369	1596	287	152				
s	3,4	8	9	7	0,25	3	5	8	1137	600	114	653	168	86				

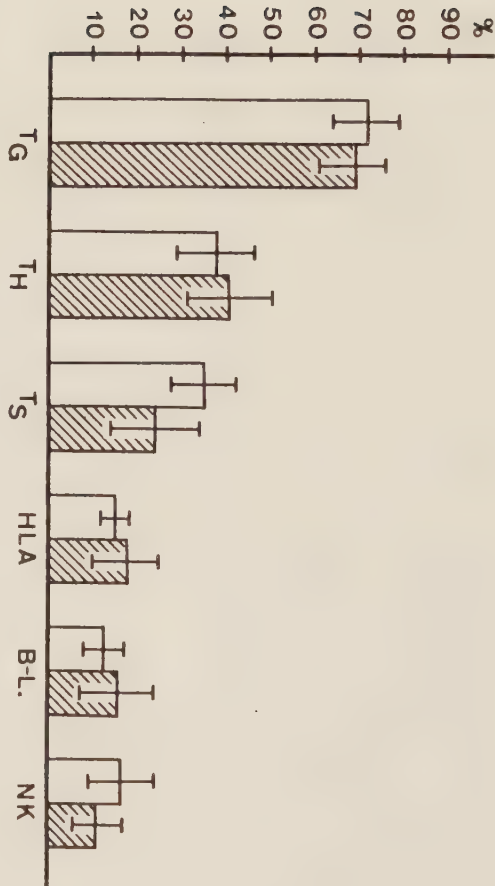


Abb. 14a. Vergleichende Darstellung des Ergebnisses von Patienten ($n=10$) mit T_H/T_S unter 1,2 ($\square$) und des Gesamtergebnisses von 30 Patienten (hatched) für T_g - bis NK-Zellen (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

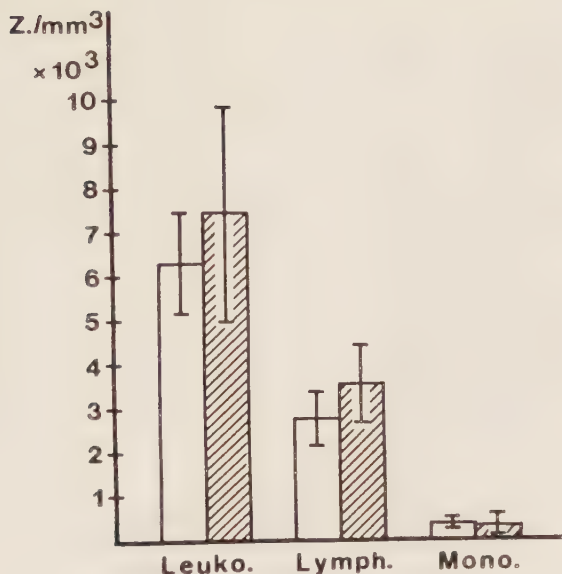


Abb.14b. Vergleichende Darstellung des Ergebnisses von Patienten mit T_H/T_S unter 1,2 ($\square$) und des Gesamtergebnisses von 30 Patienten ($\square$) für Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

2 Patienten (5,25) hatten eine pathologische Erniedrigung des T_H - und eine pathologische Erhöhung des T_S -Wertes sowie einen hochpathologisch niedrigen T_H/T_S -Quotienten (unter 0,8).

Patient 5 und 25 waren beide über 16 Jahre alt und unterlagen beide einer Dauertherapie mit über 100 000 E Faktor VIII pro Jahr. Patient 5 war Hepatitis- und EBV-, Patient 25 Hepatitis-, EBV- und Zytomegalie-positiv.

Die Patienten mit T_H/T_S unter 1,2 sind in Tabelle 17, S.104 und 105 und den Abbildungen 14a-c, S.106-108 dargestellt.

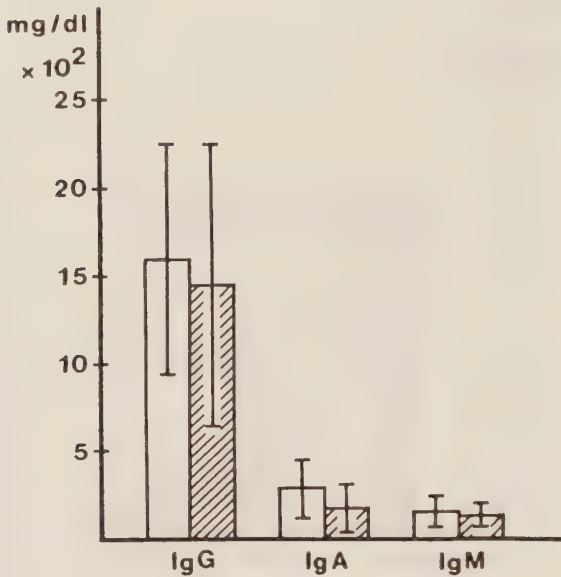


Abb.14c. Vergleichende Darstellung des Ergebnisses von Patienten mit T_H/T_S unter 1,2 (□) und des Gesamtergebnisses von 30 Patienten (▨) für IgG, IgA und IgM (jeweils Mittelwert und Standardabweichung).

Bei der Austestung der Werte der Patienten mit T_H/T_S unter 1,2 gegen das Gesamtergebnis von allen Patienten (G_{30}) zeigten sich folgende signifikante Unterschiede:

Der T_H/T_S -Quotient der 10 Patienten war signifikant niedriger als bei G_{30} .

Die T_S -Zellen, die NK-Zellen und der IgA-Wert waren signifikant höher als bei G_{30} .

Im Vergleich zu den Normalwerten fanden sich folgende Auffälligkeiten:

Die T_H -Zellen waren grenzwertig niedrig, die T_S -Zellen pathologisch erhöht und IgG hoch normal. Die anderen Laborwerte waren normal.

Außer bei Patient 15 und 21 lagen aktuelle klinische Untersuchungsergebnisse vor. Hierbei zeigte nur Patient 25 Auffälligkeiten in bezug auf Lymphozyten und Haut:

Der Patient hatte 3 Wochen nach der Laboruntersuchung livide, z.T. indurierte Effloreszenzen an beiden Unterschenkeln, die bereits seit einigen Wochen bestanden. Ferner waren axillär, cervikal und inguinal bis mandelgroße Lymphknotenschwellungen tastbar. Milz und Leber waren o.B..

7. Weitere interessante Ergebnisse:

Von den beiden Patienten (21,22) mit Hemmkörperhämophilie hatte Patient 21 einen pathologisch erhöhten T_S -Wert sowie einen T_H/T_S -Quotienten von 0,91. Patient 22 hatte normale Laborwerte.

Patient 19 mit Blutgruppe B hatte bei seiner 2. Untersuchung einen pathologisch niedrigen T_H -Wert und einen T_H/T_S -Quotienten unter 1,2.

Patient 30 mit Kryoproteinen hatte einen erhöhten T_H/T_S -Quotienten (über 3,6) und eine leichte B-Lymphozytose und einen NK-Zellmangel.

2. Patienten mit Hämophilie B.

Die 3 Patienten waren zwischen $3^5/12$ und $8^2/12$ Jahren alt.

Die Restaktivität des Faktors IX lag unter 1% (31,33; bei Patient 32 war die Aktivität unbekannt).

Patient 31 unterlag einer Bedarfstherapie mit PPSB-Bio-test und wurde während unserer Studie erfolgreich gegen Hepatitis B geimpft. Patient 33 wurde 2x pro Woche mit Immuno Hepatitis-sicher FIX HT/TIM IV behandelt. Bei Patient 32 war die Behandlung unbekannt.

2 Patienten wurden 1x, Patient 32 3x über 6 Monate hin untersucht.

Patient 31 und 33 hatten keine der untersuchten Virusinfektionen gehabt, bei Patient 32 waren die Werte nicht bekannt.

Auswertung:

Die Ergebnisse der Hämophilie-B-Patienten sind in Tabelle 18, S.112, abgedruckt.

Patient 31 zeigte normale T_G -, T_S - und NK-Werte, einen niedrig normalen T_H -Wert, einen hoch normalen T_H/T_S -Wert sowie pathologisch erhöhte B-Lymphozyten- und HLA-DR-Werte.

Bei Patient 32 stiegen während der 6-monatigen Untersuchungszeit die T_G - und T_H -Werte sowie der T_H/T_S -Quotient an, wogegen die B-Lymphozyten und NK-Zellen abfielen. Die T_S - und HLA-DR-Zellen verhielten sich indifferent. Die Lymphozyten lagen dabei alle im Normbereich mit Ausnahme von T_S (erhöht) und T_H/T_S (erniedrigt) bei der 1.Untersuchung.

Im Differentialblutbild des Patienten 32 imponierte eine Leukopenie mit Linksverschiebung und leichter Monozytose.

Bei Patient 33 waren die T_G -, T_S - und B-Lymphozyten grenzwertig hoch. Die T_H - und HLA-DR-Zellen waren nor-

malwertig, der T_H/T_S -Quotient war grenzwertig niedrig und die NK-Zellen waren pathologisch erniedrigt.

Bei mäßiger Leukopenie trat eine deutliche Lymphozytose auf. Die Immunglobulinwerte waren im Normbereich.

Auf Grund der niedrigen Patientenzahl wurde bei den Patienten mit Hämophilie B auf eine Diskussion verzichtet und es bei einer beschreibenden Auswertung belassen.

Tabelle 18. Untersuchungsergebnisse der Hämophilie-B-Patienten.

Pat.	Alter J.	T_G %	T_H %	T_S %	T_H/T_S	HLA-DR %	B_1 %	HNK ₁ %	Leuko / mm^3	Lymph / mm^3	Mono / mm^3	Eos / mm^3	Stab / mm^3	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%
31 DK	3 ⁵ /12	66	36	16	2,3	30	27	9	-	-	-	-	-	-	-	-
32 KS	7 ⁸ /12	64	41	37	1,1	13	12	-	3500	-	-	-	-	-	-	-
"	+ 3 Mo.	67	44	22	2,0	15	10	15	4100	1640	330	120	530	-	-	-
"	+ 3 Mo.	70	59	29	2,0	13	8	11	4100	1970	410	80	450	-	-	-
33 NP	5 ⁸ /12	79	41	31	1,3	14	15	1	6400	4350	190	0	0	867	95	150

4. Diskussion.

Die Diskussion der Ergebnisse ist in 3 Teile gegliedert. Der 1. Teil umfaßt die Diskussion der Immundefekt-Patienten, der 2. Teil die Diskussion der Hämophilie-Patienten und der letzte Teil wird sich als allgemeine Diskussion mit verschiedenen Problemen der Arbeit befassen.

30 Patienten mit angeborenen Immundefekten wurden in unserem Labor untersucht. Die 30 Patienten verteilten sich auf 7 Erkrankungen mit Fallzahlen von 7 Patienten bis zu einem einzigen Patienten. Wegen dieser geringen Fallzahlen verzichtete ich auf eine statistische Auswertung und beschränkte mich statt dessen auf eine beschreibende und vergleichende Ergebnisdarstellung.

Bei den meisten unserer Patienten mit Agammaglobulinämie Typ Bruton (5 von 7) fanden sich niedrige bis pathologisch niedrige HLA-DR- und B-Lymphozytenwerte sowie normale bis hoch normale Werte für die T_G -, T_H - und T_S -Zellen. Der Mittelwert des T_H/T_S -Quotienten lag mit 2,75 sichtlich über der Norm.

Eine deutliche Ausnahme vom oben genannten Ergebnis bildete nur Patient 7: T_G und T_H erniedrigt, T_S erhöht, T_H/T_S pathologisch erniedrigt, NK pathologisch erhöht, Leukozytose und pathologisches Differentialblutbild. Diese Lymphozytenveränderungen bei Patient 7 sind möglicherweise mit dessen juveniler Polyarthritits bzw. Autoimmunerkrankung zu erklären.

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse für die T-Zellpopulationen und den T_H/T_S -Quotienten bei Agammaglobulinämie Typ Bruton zeigen keine deutliche Abweichung der T-Zellen von der Norm. So fanden REINHERZ, 1981, PHAN-DINH-TUY, 1981, und AIUTI, 1982, meist normale T-Zellzahlen mit einigen wenigen Abweichungen nach oben

oder unten. DAVIES beschrieb 1983 nur Normalwerte und bei BUCKLEY, 1983, und MINEGISHI, 1984, fanden sich erhöhte bis hochnormale Werte für T_G , T_H , T_S und T_H/T_S .

Mein Ergebnis kann in die Reihe von BUCKLEY und MINEGISHI eingeordnet werden. Hervorzuheben ist dabei besonders, daß weder bei den Patienten der aufgeführten Wissenschaftler noch bei unseren Patienten ein Mangel an T_H -Zellen bestand. Die Agammaglobulinämie Typ Bruton beruht demnach wohl nicht auf einem T_H -Zellmangel bei der B-Zelldifferenzierung, zumal auch eine Zugabe von normalen, funktionstüchtigen T_H -Zellen keine normale Entwicklung der B-Lymphozyten zur Folge hat (BUCKLEY, 1983, Lit. 11).

Zu diskutieren wäre, ob die hochnormale Suppressorzellfraktion bei der Differenzierungsstörung der B-Zellen eine Rolle spielt. Hiergegen spricht jedoch, daß der T_H/T_S -Quotient deutlich zu Gunsten der Helferzellen verschoben war, so daß ein pathologisches Übergewicht der Suppression nicht zu erwarten ist (vgl. REINHERZ, 1980, 75).

Die hohen T-Lymphozytenwerte sind entweder als kompensatorische Erhöhung bei B-Lymphozytenmangel zu sehen oder eine Folge der häufigen Infektionserkrankungen der Patienten (vgl. REINHERZ, 1981, 72).

Die Laborwerte der Eltern waren alle im Normbereich mit der Ausnahme des T_H/T_S -Quotienten bei den Eltern von Patient 1 und der Mutter von Patient 3: der T_H/T_S -Quotient war hier deutlich erhöht bzw. hoch normal. Es ergibt sich die Frage, ob dies vielleicht als ein Hinweis auf einen latent vorhandenen Immundefekt vor allem der Mütter als Konduktorinnen der x-chromosomalen Agammaglobulinämie gelten kann oder lediglich ein Zufallsbefund ist.

Bei der Untersuchung der Patienten mit selektivem IgA-Mangel bzw. selektiver IgA-Erniedrigung ergaben sich einige interessante Befunde. Bei allen 4 Patienten lag kein patho-

logischer T-Lymphozytenwert vor. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der Patienten von REINHERZ, 1981, STRANNEGARD, 1982, und BUCKLEY, 1983. Nur AIUTI beschrieb 1982 bei 3 von 11 Patienten eine T_H -Zellerniedrigung und diskutierte diese als mögliche Ursache des IgA-Mangels. Unser Untersuchungsergebnis spricht nicht für diese These, doch ist zu berücksichtigen, daß die T-Zellwerte nur eine quantitative Beschreibung der T-Zellen sind, ohne Aussagekraft über die tatsächliche Funktionsfähigkeit der Zellen. Normale T_H -Zellwerte schließen einen T_H -Zelldefekt als Krankheitsursache demnach noch nicht aus.

Die B-Lymphozyten waren bei 3 unserer 4 Patienten erhöht. Dieses Ergebnis liegt ganz im Rahmen der Vorstellung, daß beim IgA-Mangel B-Zellen zwar gebildet und z.T. sogar vermehrt gebildet werden, eine Weiterentwicklung der B-Lymphozyten zu Plasmazellen jedoch nicht oder nur mäßig möglich ist.

Ob für die B-Zelldifferenzierung die NK-Zellen von Bedeutung sind, wird erst die Zukunft zeigen. Tatsache ist aber, daß von 3 untersuchten Patienten alle niedrige NK-Zellwerte hatten. Auch STRANNEGARD beschrieb 1982 bei IgA-Mangel-Patienten eine auffällige Erniedrigung der NK-Zellen (83).

Die leichte Leukopenie unserer 4 Patienten ist wahrscheinlich die Folge der rezidivierenden Infektionserkrankungen.

Kein Elternteil der Patienten leidet an einem manifesten Immunglobulinmangel. Folgende Gemeinsamkeiten zwischen Eltern und Kindern sind jedoch erwähnenswert: Die Mutter von Patient 9 hatte wie ihr Sohn niedrige T_G - und T_H -Werte. Bei allen Mitgliedern der Familie 8 zeigten sich T_H/T_S -Quotienten über 3,0. Vater 8 hatte außerdem wie sein Sohn einen erhöhten B-Lymphozytenwert. Bei Vater 9 fanden sich wie beim Sohn niedrige B-Lymphozyten und HLA-DR-Zellen.

Aus diesen aufgezählten Tatsachen ergaben sich die Fragen, ob

1. die Patienten-Väter als Kind ebenfalls an IgA-Mangel

litten, der sich im Laufe ihres Lebens quantitativ besserte. Die Zellabweichungen wären dann als mögliche "Narbe" des Immundefekts aufzufassen.

2. durch einen leichten Zelldefekt verschiedener Zelltypen bei Vater und Mutter beim Kind ein Immundefekt resultiert, der sich z.B. als IgA-Mangel darstellt.

3. der T_H/T_S -Quotient eine erbliche, familiäre Eigenschaft darstellt und somit das Verhältnis T_H zu T_S bei verschiedenen Familienmitgliedern ähnlich ist.

In der Literatur gibt es bis dato eine große Untersuchung der T-Lymphozytenpopulationen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie: SIEGEL fand 1981 bei 17 Patienten mit transitorischer Hypogammaglobulinämie eine signifikante Erniedrigung der T_H -Zellwerte sowie einen funktionellen Defekt der T_H -Zellen. Die T_G - und T_S -Zellen waren unauffällig. Bei 6 Kindern, die sich von einer Hypogammaglobulinämie erholt hatten, zeigten sich normale T_H -Werte (81).

Bei unseren Patienten waren die T_G -, T_S - und T_H -Zellen im Normbereich. Einzige Auffälligkeit bei der T-Lymphozytenfraktion war ein bei allen Patienten deutlich erhöhter T_H/T_S -Quotient (Mittelwert von 4 Patienten: 3,3). Dieses Ergebnis unserer Patienten deckt sich mit dem von BUCKLEY, 1983, (11).

Als Ursache für die Hypogammaglobulinämie kommt trotz normaler T-Zellwerte ein qualitativer T-Zelldefekt in Frage, wie er von SIEGEL, 1981, beschrieben worden war. Dieser Zelldefekt wird möglicherweise durch die zahlenmäßige Überlegenheit der T_H -Zellen gegenüber den T_S -Zellen (T_H/T_S -Erhöhung) etwas kompensiert.

Hypogammaglobulinämie ist jedoch nicht nur primär eine Erkrankung des Immunsystems, sondern kommt auch sekundär bei Malabsorption, Mangelernährung oder starker Diarrhoe vor. Eine Mangelernährung lag denn auch bei Patient 14 vor, der 3 Monate lang an hämorrhagischer Colitis litt.

Interessant sind die Brüder R.B. (11) und L.B. (15): Während der jüngere Bruder L.B. ($1^{5/12}$ Jahre) eine Erniedrigung aller Immunglobuline hatte, fand sich bei seinem Bruder ($3^{8/12}$ Jahre) nur eine selektive IgA-Erniedrigung. Daraus ist zu folgern, daß ein familiärer Defekt der Immunglobulinproduktion vorliegt, der sich bei Geschwistern verschieden stark auswirkt bzw. der sich mit zunehmendem Alter bessert (als Säugling Mangel aller Immunglobuline, als Kleinkind nur mehr Mangel an IgA).

Bei Patientin 12 zeigten sich im Zustand nach Hypogammaglobulinämie normale Laborwerte mit einer leichten Erhöhung der Helferzellen.

Bei den Eltern der Patienten ließ sich kein Immunglobulinmangel nachweisen. Zwei Zellwerte waren jedoch auffällig: erhöhte T_S -Zellen bei den Eltern von Patient 13 und ein deutlich erhöhter T_H/T_S -Quotient bei allen Mitgliedern der Familie 12. Diese Zellwertabweichungen sind wie bei den Eltern der IgA-Mangel-Patienten zu diskutieren.

Auf Grund der geringen Fallzahl von 2 Patienten mit Buckley-Syndrom ist eine sehr vorsichtige Interpretation der Laborergebnisse angebracht.

In der Literatur finden sich vor allem 2 Artikel, die sich mit Hyper-IgE-Patienten befassen: GEHA sah 1981 bei 7 Kindern mit Hyper-IgE-Syndrom eine Erniedrigung der T_G -Zellen und einen qualitativen und quantitativen Defekt der T-Suppressorzellen. Diesen Suppressorzelldefekt nahm er als Ursache für das Buckley-Syndrom an (29). BUCKLEY ihrerseits beobachtete 1983 bei der Untersuchung von 3 Patienten keine pathologisch veränderten T_G - und T_S -Zellen (11).

Bei meinen 2 Patienten fanden sich folgende Werte: Patient 16 hatte niedrige bzw. deutlich erniedrigte T_S -Zellen, Patient 17 hatte hingegen einen normalen T_S -Wert. Aus dem erniedrigten T_S -Wert bei normalem T_H -Wert resultierte für

Patient 16 ein pathologisch erhöhter T_H/T_S -Quotient. Interessanterweise hatten beide Patienten erhöhte B-Lymphozytenwerte. Bei Patient 16 war wegen der pathologisch erhöhten B-Lymphozyten auch der HLA-DR-Wert erhöht. Es ist nun zu diskutieren, ob die B-Zellveränderungen Folge der rezidivierenden Infektionen sind oder durch einen quantitativen und/oder qualitativen T_S -Zelldefekt zustande kommen. Letzteres würde bei sonst normalen Immunglobulinwerten bedeuten, daß Suppressorzellen existieren, die selektiv die IgE-produzierenden B-Lymphozyten regulieren und diese Suppressorzellen beim Buckley-Syndrom defekt sind.

Bei der Untersuchung von 6 Patienten, die unserem Labor mit V.a. DiGeorge-Syndrom überwiesen worden waren, zeigten sich nur bei 4 Patienten Abweichungen in den Lymphozytenpopulationen im Sinne eines DiGeorge-Syndroms (Pat.18-21):

3 dieser 4 Patienten (18,19,20) hatten eine normale T-Zellfunktion in vitro, so daß hier die Diagnose partielles DiGeorge-Syndrom gestellt werden konnte. Bei Patientin 21 war die Diagnosestellung schwieriger: In der 1.Untersuchung hatte die Patientin alle Zeichen eines partiellen DiGeorge-Syndroms (T-Zellfunktion normal), bei der 2.Untersuchung 2 Monate später hatte sich zwar der T-Zellmangel gebessert, dafür war nun die T-Zellfunktion eingeschränkt.

Die Patientinnen mit gesichertem partiellen DiGeorge-Syndrom zeigten eine deutliche T_G - und T_H -Zellerniedrigung, einen normalen T_S -Mittelwert (Streubreite von T_S normal (18) über grenzwertig niedrig (20) bis hin zu T_S erniedrigt (19)) und einen breit gefächerten T_H/T_S -Quotientenwert (Mittelwert normal mit 1,9).

In der Literatur sind die Ergebnisse bei partiellen DiGeorge-Patienten nicht einheitlich. So finden sich deutlich erniedrigte T_G - und T_H -Werte (PHAN-DINH-TUY,1981, DAVIES,

1983) aber auch normale T_G -Werte (MINEGISHI, 1984) und normale T_H -Werte (PHAN-DINH-TUY, DAVIES). Sogar ein erhöhter T_H -Wert wurde von MINEGISHI bei einem seiner Patienten beschrieben. PHAN-DINH-TUY und DAVIES berichteten über erniedrigte T_S -Werte sowie über normale T_S -Werte und MINEGISHI fand einen Patienten mit erhöhtem T_S -Wert. Der T_H/T_S -Quotient in den oben genannten Literaturstellen war normal bis leicht erhöht (21,59,69). REINHERZ beschrieb 1980 und 1981 DiGeorge-Patienten mit pathologisch erniedrigten T_G - und T_H -Zellen, stark erniedrigten T_S -Werten und einem deutlich erhöhten T_H/T_S -Quotienten. REINHERZ machte jedoch keine Angaben über die in-vitro-Funktion der T-Lymphozyten, so daß die Diagnosen DiGeorge-Syndrom oder partielles DiGeorge-Syndrom nicht voneinander abgrenzbar waren (72,74).

Bei vorsichtiger Interpretationsweise (geringe Patientenzahl!) läßt sich aus den vorausgehenden Ausführungen folgendes über das partielle DiGeorge-Syndrom sagen: Es finden sich beim partiellen DiGeorge-Syndrom zwar pathologisch erniedrigte T_G - und T_H -Werte, die T_S -Zellen sind jedoch eher normal bis leicht erniedrigt, der T_H/T_S -Quotient weicht nur mäßig nach oben vom Normalwert ab. Es ist fraglich, ob der Befund der funktionstüchtigen T_H -Zellen und der zahlenmäßig annähernd normalen T_S -Zellen eine gemeinsame Ursache hat. Möglich wäre z.B. das Vorhandensein eines Thymusrestes als Bezirk, in dem die Entwicklung der T_H -Lymphozyten zu funktionsfähigen T_H -Zellen und von T-Zellen zu T_S -Zellen gemeinsam erfolgt.

Die erhöhten HLA-DR- und B-Zellwerte sind wohl als kompensatorische Erhöhung dieser Zellen bei T-Lymphozytenmangel zu interpretieren.

Das Vorhandensein von normalen NK-Zellwerten bei erniedrigten T-Lymphozytenwerten wurde von SIRIANNI, 1983, als Hinweis darauf gedeutet, daß die NK-Zellen nicht im Thymus gebildet werden. Von meinen Patienten mit partiellem DiGeorge-Syndrom hatte Patientin 18 einen normalen, Patientin

20 einen erniedrigten NK-Zellwert und Patientin 19 hatte einen totalen NK-Zellmangel. Mein Ergebnis ist somit nicht eindeutig und kann deshalb SIRIANNI's These weder untermauern noch widerlegen (82).

Die Funktionsfähigkeit der T- und B-Lymphozyten bewirkt beim partiellen DiGeorge-Syndrom trotz eines T-Zellmangels eine weitgehend intakte humorale und zelluläre Abwehr mit geringer Infektneigung.

Bei der Patientin M.C. (24) mit SCID lag ein so schwerer Immundefekt vor, daß das Kind, um eine Überlebenschance zu erhalten, eine Knochenmarktransplantation benötigte. Da kein HLA-identisches Knochenmark zur Verfügung stand, wurde ein Versuch mit mütterlichem, haploidentischem Knochenmark gemacht. Um die "Graft-versus-Host"-Reaktion möglichst gering zu halten, wurde vor der Transplantation eine T-Zellentfernung aus dem Knochenmark durchgeführt (64).

Nach der Transplantation trat nur eine leichte GVH-Reaktion auf. Diese zeigte sich als Eosinophilie, Leukozytose, Fieber und Hautveränderungen. Alle Erscheinungen besserten sich deutlich auf eine "low-dose" Cortison-Therapie.

Nach der Knochenmarkübertragung kam es zu einem merklichen Anstieg der T-Lymphozytenwerte: Der T_G -Wert erreichte zwar nie den absoluten Normalwert, schien sich aber auf Werte von über 40% zu konsolidieren. Der Abfall der zunächst hohen T_H - und T_S -Werte hatte eine Normalisierung des T_H/T_S -Verhältnisses zur Folge ($T_H/T_S < 2,0$). 2 Jahre nach der Knochenmarkübertragung sind die T-Lymphozytenwerte demnach als deutlich gebessert zu bewerten.

Weniger günstig war der Verlauf bei den B-Lymphozyten: Erst 8 Monate nach der Übertragung waren B-Lymphozyten nachweisbar und zwar mit einem hochnormalen Wert (16%). Überraschend war der hohe B-Zellwert bei der 2. Untersuchung (45%) und der dann erfolgende, abrupte Abfall der B-Lymphozyten

auf pathologisch niedrige Werte ($\leq 2\%$). Der extrem hohe B-Lymphozytenwert 8 Monate nach Transplantation könnte durch eine späte Reifung der B-Lymphozyten erklärt werden, zumal nach Prof.FRIEDRICH von der Universität Ulm eine verzögerte Reifung der B-Lymphozyten nach T-Zellextraktion aus dem Spenderknochenmark bekannt ist.

Ungewöhnlich ist auch, daß die Immunglobulinwerte zum Zeitpunkt des B-Zell-Gipfels extrem niedrig waren, und daß umgekehrt zum Zeitpunkt des extrem niedrigen B-Zellwertes von 1% die Immunglobuline Normalwerte erreichten. Nach der vorübergehenden Besserung des B-Zellwertes und ihrer Funktion waren die B-Lymphozyten 2 Jahre nach der Transplantation wieder hochpathologisch.

Die bei der 2.Untersuchung auftretende Eosinophilie bei normalem Leukozytenwert ist einer jener rezidivierend auftretender Eosinophiliewerte, die in Verbindung mit der juckenden Hauterscheinung zu sehen sind und möglicherweise durch eine chronische GVH-Reaktion, eine allergische Erkrankung (Neurodermitis?) oder einen Wurmbefall des Darmes zustande kamen.

Die ab U_3 vorkommende Leukopenie mit Lymphopenie ist z.T. Folge der Cortison-Therapie und Zeichen für einen Rückfall in die schlechte Abwehrlage.

In der einschlägigen Literatur wird nur sporadisch über eine erfolgreiche Knochenmarktransplantation mit haploidentischem Knochenmark bei Patienten mit SCID berichtet (KOCH, 1980, REINHERZ, 1982). Eine Verlaufskontrolle mit monoklonalen Antikörpern nach Knochenmarktransplantation findet sich sehr selten, so daß bis jetzt nur wenige Vergleichsdaten vorliegen. REINHERZ beschrieb 1982 den Fall eines 4-Monate-alten Mädchens mit SCID (ANA^+ und PNP^+): 24 Wochen nach der Transplantation waren die T_G^- , T_H^- und T_S^- -Werte normal und die B-Lymphozyten waren kontinuierlich auf einen Wert von 16% angestiegen.

Bei der Patientin von REINHERZ sind, wie auch bei unserer Patientin, weitere engmaschige Kontrollen nötig, wozu die monoklonalen Antikörper gut geeignet sind.

Ob die Knochenmarktransplantation bei unserer Patientin auf die Dauer wirklich erfolgreich ist, ob eine erneute Transplantation nötig sein wird oder ob eine Behandlung mit Thymus-Hormonen diskutiert werden sollte, wird erst die Zukunft zeigen.

Bei den Patienteneltern war außer einem erhöhten T_H/T_S -Quotienten nur ein niedriger B-Lymphozytenwert der Mutter auffällig.

Die Ergebnisse unserer CVID-Patienten werden in 3 Abschnitten, nach Diagnosen geordnet, besprochen.

Die erste Gruppe stellt zugleich auch die GröÖte dar. 4 Patienten (25-28) mit sogenannter spätmanifeste Hypo- bzw. Agammaglobulinämie (= "late-onset" Agammaglobulinämie) wiesen als Gemeinsamkeit pathologisch erniedrigte Immunglobulinwerte sowie eine normale Leukozytenzahl auf. In allen anderen Laborwerten stellten die Patienten eine eher inhomogene Gruppe dar, die jedoch gewisse Tendenzen erkennen ließ: Der T_G -Wert von 3 der 4 Patienten war normal und nur bei einer Patientin (28) signifikant erniedrigt. Der T_H -Wert war im Schnitt eher niedrig (1 Patient normal, 1 Patient unter Norm, 2 Patienten erniedrigt), der T_S -Wert eher hoch (1 Patient normal, 1 Patient erniedrigt, 2 Patienten erhöht). Der T_H/T_S -Quotient war nur bei einem Patienten pathologisch erniedrigt. Die HLA-DR- und B-Zellwerte schwankten von pathologisch erniedrigt über normal bis hin zu pathologisch erhöht.

In einer Reihe von Literaturstellen werden CVID-Patienten beschrieben, bei denen neben einer häufigen B-Lymphozyten-erniedrigung vor allem T_H - und T_S -Wertabweichungen vorlagen (REINHERZ 1980 und 1981; PHAN-DINH-TUY, 1981; AIUTI, 1982;

STRANNEGARD, 1982; DAVIES, 1983; MINEGISHI, 1984). T_H -Zell-erhöhung und T_S -Zellerniedrigung standen hierbei im Vordergrund. Diese Abweichungen wurden als primäre Ursache der spätmanifesten Agammaglobulinämie gedeutet. BUCKLEY, 1983, fand bei ihrer Untersuchung von 22 Patienten mit CVID nur wenige numerische T-Zellabweichungen und vermutete als Ursache der Agammaglobulinämie einen primären B-Zelldefekt (11).

Unser Ergebnis ist auf Grund der niedrigen Patientenzahl nur sehr vorsichtig in die Reihe der Ergebnisse von REINHERZ bis MINEGISHI einzuordnen. Ein Mangel an T-Helferzellen könnte als Grund für die Agammaglobulinämie von Patient 26, 27 und 28 angenommen werden. Bei Patient 25 ist eine T-Zell-Funktionsdysmorphie bei normaler T-Lymphozytenzahl mögliche Ursache des Immundefektes. Für einen T_H -Zelldefekt und gegen einen B-Zelldefekt spricht auch der Nachweis reifer B-Lymphozyten bei Patient 27 und 28: Der T-Helferzellmangel bewirkt eine Ausreifungsstörung der B-Lymphozyten zu Immunglobulin-produzierenden Plasmazellen.

Ob eine Unausgewogenheit im T_H/T_S -Verhältnis für die Pathogenese des CVID eine Rolle spielt, wie REINHERZ 1980 und 1981 annahm, ist fraglich, da die meisten Autoren eher einen normalen (s.unser Ergebnis) bis leicht erhöhten T_H/T_S -Quotienten fanden.

Die von STRANNEGARD 1982 beschriebene signifikante NK-Zellerhöhung bei CVID-Patienten ließ sich bei unserer Untersuchung nicht nachvollziehen.

Bei Patientin 29 mit V.a. Franceschetti-Syndrom liegt ein B-Zelldefekt (Immunglobuline erniedrigt), ein partieller T-Zelldefekt (T_G erniedrigt, T_H niedrig normal, T_S normal) sowie eine Leukopenie, Lymphozytose und Linksverschiebung vor. Ob das Franceschetti-Syndrom gehäuft in Verbindung mit CVID vorkommt, ist in der einschlägigen Literatur nicht eruierbar.

Das Kind P.T. mit der Diagnose T-Zelldefekt (besonders T_H -Zelldefekt) zeigte eine Reihe pathologischer Veränderungen: Eine konstante Erniedrigung der T_C - und T_H -Zellen, einen pathologisch erniedrigten T_H/T_S -Quotienten (1. bis 3. Untersuchung) sowie einen pathologisch hohen B-Lymphozytenwert (1. und 2. Untersuchung). Der hohe B-Lymphozytenwert ist sicher nur zum Teil als relative bzw. kompensatorische Erhöhung gegenüber den pathologisch erniedrigten T-Lymphozyten aufzufassen.

Die B-Lymphozytenfunktion war stabil, die Immunglobulinwerte waren normal. Der IgG-Wert zeigte im 3. Lebensmonat den physiologischen Abfall des mütterlichen IgG auf ca. 400mg/dl und nahm dann ohne Immunglobulingabe durch Eigenproduktion des Patienten wieder Werte über 1000mg/dl an. Im Blutbild imponierte neben einem vorübergehenden Leuko- und Lymphozytenmangel eine deutliche Eosinophilie.

Während der 3-wöchigen Therapie mit T_{pl} -Serono kam es zu einem leichten Anstieg der T-Lymphozyten. Am meisten stiegen hierbei die T_H -Zellen an, wenn auch nicht signifikant. Auch der T_H/T_S -Quotient zeigte eine deutliche Zunahme von pathologisch niedrig auf Normalwert. Die zunächst erhöhte B-Lymphozytenzahl normalisierte sich ebenfalls. Fraglich ist, ob die B-Lymphozyten-Normalisierung Folge der T_{pl} -Therapie ist, etwa durch Zunahme der T_S -Zellen und dadurch bedingt eine Suppression der B-Zellproliferation, oder Ausdruck eines sich andeutenden B-Zelldefektes (s. Bruder des Patienten) ist.

Die absoluten Leukozyten- und Lymphozytenwerte erreichten während der T_{pl} -Therapie ihre Tiefpunkte in der Untersuchungsperiode.

ALMII beschrieb 1983 3 Fälle von Patienten mit T-Zelldefekt und Thymopoethintherapie (T_{p5}): Bei einem Patienten fand sich ein Anstieg der T_C - und T_H -Werte sowie ein Abfall des T_S -Wertes, ein Patient zeigte genau die gegenteilige Entwicklung und ein Patient wies keine Veränderungen auf (1).

DAVIES schilderte 1983 einen Fall von T-Zelldefekt und T_{p5} -Therapie mit Anstieg aller T-Lymphozytenfraktionen und der B-Lymphozyten (21).

Aus diesen und unseren Ergebnissen läßt sich zusammenfassend sagen, daß unter einer Thymopoetin-Therapie bis jetzt keine sichere Besserung eines T-Zelldefekts nachweisbar ist, ein Versuch jedoch durchaus gemacht werden sollte.

2 Brüder waren bereits an einem kombinierten T- und B-Zelldefekt verstorben, als Patient P.T. mit T-Zelldefekt geboren wurde. Für das CVID-Syndrom der Familie P. ist somit ein x-chromosomaler Erbgang anzunehmen. Die Brüder des Patienten hatten jedoch vor ihrem Tode, im Gegensatz zum Patienten, auch einen gesicherten B-Zelldefekt. Ob unser Patient 30 vor seinem Tode ebenfalls einen B-Zelldefekt entwickelte, ist uns nicht bekannt.

Die Mutter als Konduktorin des Erbleidens zeigte keine pathologischen B- oder T-Zellwerte. Bei ihr fand sich nur ein erhöhter T_H/T_S -Quotient und im Differentialblutbild eine Eosinophilie (wie auch beim Sohn) und eine Linksverschiebung. Auch hier soll, wie bei der Agammaglobulinämie Typ Bruton, die Erhöhung des T_H/T_S -Quotienten der Mutter als möglicher Hinweis darauf diskutiert werden, daß die Mutter Konduktorin eines x-chromosomalen Erbleidens ist.

Interessanterweise hat der Zwillingsbruder der Patientin 26 keine "late-onset" Agammaglobulinämie. Er zeigte bei der Untersuchung lediglich einen leicht erniedrigten T_G -Wert und, wie seine Schwester, eine Lymphozytose. Die Eltern 26 waren wie die Eltern 25 unauffällig. Für die spätmanifeste Agammaglobulinämie ließ sich also keine direkte Erbfolge nachweisen.

Die niedrigen Fallzahlen bei meinen Untersuchungen ermöglichen z.T. nur eine Darstellung der Ergebnisse und ihre

Einordnung in die Reihe der Ergebnisse von anderen Autoren. Der Vergleich mit anderen Arbeiten ist manchmal jedoch schwierig, da die Diagnosen nicht immer genau nach der WHO-Definition gestellt werden oder unter einer Diagnose (z.B. CVID) ein inhomogenes Patientengut subsummiert wird (z.B. late-onset Agammaglobulinämie, solitärer T-Zelldefekt).

Bei vielen Immundefekten ist ein x-chromosomaler oder autosomaler Erbgang als gesichert anzusehen. Die Pathogenese der Erkrankungen ist jedoch bei keinem der von uns untersuchten Immundefekte ganz genau geklärt.

Nach meiner Ansicht ist es durchaus möglich, daß viele der Immundefekte durch verschiedene Ursachen bedingt werden: So entsteht der IgA-Mangel bei einem Patienten vielleicht durch eine mangelnde Helferzellzahl bzw. Helferzellfunktion, bei einem anderen Patienten durch eine erhöhte Suppressorzellzahl bzw. Suppressorzellfunktion. Verschiedene Ursachen für eine Erkrankung könnten auch eine Erklärung für die z.T. sehr unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur sein.

Wichtig für das Verständnis der Pathogenese scheint mir auch die Erforschung des Einflusses der NK-Zellen auf die humorale und zelluläre Abwehr zu sein.

- - - - -

Das Gesamtergebnis aus 49 Untersuchungen an 30 Hämophilie-A-Patienten bringt für die T-Lymphozytenwerte eine Überraschung: Weder die T_G -, T_H - und T_S -Werte noch der oft zitierte T_H/T_S -Quotient sind gegenüber unseren Labornormalwerten pathologisch verändert. Aus einem niedrig normalen T_H -Wert und einem etwas über dem Normaldurchschnitt liegenden T_S -Wert resultiert ein normaler T_H/T_S -Quotient. Unsere T-Zellwerte unterschieden sich hiermit erheblich von vielen in der Literatur geschilderten Ergebnissen, die

bei Untersuchungen von Hämophilie-A-Patienten mit Faktor VIII-Therapie herauskamen:

SAIDI (20 Patienten = n=20) sowie GOLDSMITH beschrieben 1983 beide einen signifikant erniedrigten T_H/T_S -Quotienten (32,77). LEDERMAN, 1983, fand bei der Untersuchung von 11 Patienten eine deutliche Erhöhung der T_G - und T_S -Zellen, mäßig erniedrigte T_H -Zellwerte und einen signifikant erniedrigten T_H/T_S -Quotienten (48). Bei WEINTRUB (n=11), 1983, lagen die T_S -Werte nicht signifikant über der Norm und der T_H -Wert und der T_H/T_S -Quotient waren signifikant erniedrigt (91). FROEBEL beschrieb 1983 einen signifikant erniedrigten T_H - und einen signifikant erhöhten T_S -Wert bei normalem T_G -Wert (28).

Unser Ergebnis deckt sich ziemlich mit dem von WALKER, 1984, (90). Dieser fand bei der Untersuchung von 12 Hämophilie-A-Patienten normale Gesamtwerte für alle T-Lymphozytenfraktionen und den T_H/T_S -Quotienten.

Neben den normalen T-Lymphozytenwerten fällt eine pathologische Erhöhung der B-Lymphozyten und damit auch der HLA-DR-Zellen bei unseren Patienten auf.

LUBAN, 1983, und FROEBEL, 1983, fanden normale B-Lymphozyten- bzw. B-Lymphozyten- und HLA-DR-Werte (28,51). LEDERMAN, 1983, wiederum beobachtete bei einer Patientenzahl von 11 eine Erhöhung der B-Lymphozyten bei Hämophilen gegenüber Normalpersonen (48).

Die bei uns zu beobachtenden hochnormalen Lymphozytenwerte finden sich auch bei LEDERMAN und bei WALKER (48,90). CARR, 1984, beschrieb hingegen signifikant erniedrigte Lymphozytenwerte (15).

Unsere Leukozytenwerte sind niedrig normal, die Monozyten und NK-Zellen normal.

Bei den Immunglobulinen fällt der hochnormale IgG-Wert bei normalem IgA- und IgM-Wert auf. Auch CARR fand 1984 signifikant erhöhte IgG-Werte jedoch auch signifikant erhöhte

IgA-Werte bei normalen IgM-Werten (15). LANE beschrieb 1983 signifikant erhöhte, ausdifferenzierte B-Lymphozyten und dazu erhöhte IgG- und IgA-Werte (47).

Die pathologische Erhöhung der B- und HLA-DR-Zellen sowie die hochnormalen Lymphozyten- und IgG-Werte sind meiner Ansicht nach als Ausdruck bzw. Folge rezidivierender Infektionen vor allem mit Viren (Zytomegalie-, EB-, Herpes-Viren) zu werten, da die Hämophilie-Patienten durch die Faktor VIII-Therapie einem hohen Infektionsrisiko unterliegen (vgl. LANE, 1983, 47).

Soweit zum Gesamtergebnis. Greift man nun die Patienten mit pathologisch erniedrigtem T_H/T_S -Quotienten aus der Patientenschar heraus, so finden sich 10 Patienten mit T_H/T_S unter 1,2. Bei 7/10 war der T_S -Wert pathologisch erhöht, bei 6/10 der T_H -Wert pathologisch erniedrigt.

2 der 10 Patienten waren besonders auffällig, da sie einen pathologischen T_H -Wert und einen pathologischen T_S -Wert hatten: Patient 5 und 25. Patient 25 zeigte außerdem bei der körperlichen Untersuchung eine Lymphadenopathie und Effloreszenzen an den Extremitäten. Patient 25 ist somit durchaus verdächtig, an AIDS erkrankt zu sein und ist ebenso wie die anderen Patienten mit einem "Risiko"- T_H/T_S -Wert engmaschig zu kontrollieren.

Die "Risiko"-Patienten hatten außer den pathologischen T_H - und T_S -Werten sonst keine einheitliche Tendenz in den übrigen Laborparametern. Hinsichtlich des Alters zeigte sich aber eine Gemeinsamkeit: 8 der 10 Patienten waren über 16 Jahre alt. Eine Korrelation zwischen den T-Zellveränderungen der "Risiko"-Gruppe und dem Schweregrad der Hämophilie, der Therapiestärke und den erfolgten Virusinfektionen ließ sich aber nicht ausmachen.

Das Alter der Patienten und damit die Dauer der Erkrankung bzw. die Dauer der Exposition an Faktor VIII scheint für

die Veränderungen in den Lymphozytenpopulationen eine gewisse Rolle zu spielen. So zeigten sich für unsere Patienten mit zunehmendem Alter (von 2 bis 22 Jahren) folgende Tendenzen: Zunahme der T_S - und NK-Zellen sowie von IgG (Sprung von Gruppe I zu Gruppe II-IV) und IgA, Abnahme des T_H/T_S -Quotienten, der B-Lymphozyten, der HLA-DR-Zellen (nicht signifikant), der Leuko- und der Lymphozyten. Die T_G - und T_H -Zellen, die Monozyten und IgM blieben weitgehend konstant.

Die altersgekoppelte Zunahme der Immunglobuline und Abnahme der Leuko- und Lymphozyten entspricht der physiologischen, quantitativen Entwicklung der Immunglobuline und weißen Blutzellen.

Die B-Lymphozyten und HLA-DR-Zellen nehmen mit zunehmendem Alter ab, die NK-Zellen zu. Für diese drei Zellarten fanden sich in der Literatur keine Normalwerte für Kinder und Jugendliche.

Interessant scheint hier, daß die T_G - und T_H -Zellen keinerlei Altersabhängigkeit zeigen, während die T_S -Zellen mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen. Mathematisch findet dieser Sachverhalt seinen Ausdruck in einer fehlenden Korrelation der T_H -Werte zum Alter bzw. in einer hohen Korrelation der T_S -Werte zum Alter. Der T_H/T_S -Quotient ergibt sich dann als Bruch eines annähernd konstanten Wertes durch einen zunehmend höheren Wert, woraus eine kontinuierliche, altersabhängige Abnahme des T_H/T_S -Quotienten resultiert. Die Frage ist nun, ob dieses Verhalten der T_H - und T_S -Zellen und ihres Quotienten speziell bei Hämophilie-Patienten mit F VIII-Therapie vorkommt, oder ob unser Ergebnis bei gesunden Jugendlichen entsprechenden Alters ebenfalls zu zu finden ist. Eine Erstellung von Normalwerten für Lymphozytenpopulationen bei Kindern und Jugendlichen wäre zur Klärung dieser Frage nötig.

Folgende Untersuchungen über T-Lymphozytenwerte verschiedener Altersstufen wurden bereits gemacht: NAGEL beschrieb 1981 etwas höhere T_G -, T_H - und T_S -Werte bei jungen gegen-

über alten Menschen (62). DAVIES, 1983, untersuchte 42 gesunde Kinder geordnet nach 3 Altersgruppen (Gruppe 1 = 0-1 Lebenswoche, 2 = 1 Woche-2 Jahre, 3 = 2-11 Jahre). Er fand bei Neugeborenen niedrigere Werte für T_G , T_H und T_S als bei Gruppe 2 und 3 und einen T_H/T_S -Quotienten von 2,0. Zwischen Gruppe 2 und 3 gab es für T_G , T_H und T_S keine Unterschiede, der T_H/T_S -Quotient war bei Gruppe 2 (2,14) deutlich höher als bei Gruppe 3 (1,83) (21). DAVIES' Ergebnis zeigte also, daß der T_H/T_S -Wert vom Kleinkinder- zum Jugendlichenalter hin abnimmt.

Bei Hämophilie-A-Patienten bedeutet zunehmendes Alter zunehmende Expositionsdauer an Faktor VIII-Präparate. Daraus resultiert ein zunehmendes Risiko, sich mit Viren, speziell mit HTLV-III-Viren, zu infizieren und somit eventuell an AIDS zu erkranken.

Ist möglicherweise die alterskorrelierte T_S -Zell- und T_H/T_S -Quotienten-Veränderung Folge einer zunehmenden Zahl von Virusinfektionen?

Um dieser Frage wenigstens etwas auf den Grund zu gehen, erstellte ich einen Vergleich von 4 Gruppen mit zunehmender Zahl an durchgemachten Infektionen mit den wichtigsten, leicht nachweisbaren Viren (Hepatitis A und B, EBV und Zytomegalie). Die Laborwerte zeigten mit zunehmender Infektionszahl folgende Tendenzen: Zunahme des T_S -, IgG- und IgA-Wertes, Abnahme des T_H -, T_H/T_S -, B-Lymphozyten-, HLA-DR-, Leukozyten- und Lymphozytenwertes, keine signifikante Veränderung des T_G -, NK-Zell-, Monozyten- und IgM-Wertes. Diese Tendenzen decken sich außer für T_H und NK mit den Tendenzen der Altersgruppen. Da viele Patienten aus den Infektionsgruppen auch eine korrelierende Verteilung auf die Altersgruppen zeigen (d.h. viele Patienten aus der Gruppe A sind in Gruppe I zu finden, viele Patienten aus der Gruppe B sind in Gruppe 2 usw.), ist dies nicht sehr verwunderlich. Auffallend ist jedoch, daß die T_H -Zellen mit vermehrter Infektionszahl plötzlich signifikant abfallen,

während sie bei den Altersgruppen fast konstant bleiben. Somit sollten die T-Lymphozytenveränderungen als Folge schwerer Virusinfektionen (Zytomegalie) interpretiert werden. Ein Absinken des T_H/T_S -Quotienten durch Abnahme von T_H und Zunahme von T_S unter Virusinfektionen (besonders Zytomegalie und EBV) ist bekannt und in der Literatur beschrieben (4,70). Ebenfalls ist bekannt, daß der Quotient nach einer Infektion noch monatelang niedrig bleibt.

Fraglich ist, ob die T_H - und T_S -Zellveränderungen aber auch die B-Lymphozyten-, Leukozyten- und Lymphozytenverminderung eine Folge von Infektionen mit herkömmlichen Viren (Zytomegalie-Virus etc.) sind oder durch eine Infektion mit HTLV III entstanden sind und somit als Laborveränderungen im Sinne eines Prä-AIDS aufzufassen wären. Um diese Frage zu beantworten, ist eine konsequente Durchtestung der Hämophilie-Patienten auf HTLV-III-Antikörper notwendig. Dann erst läßt sich durch eine Gegenüberstellung von HTLV-III-positiven und HTLV-III-negativen Patienten eine Aussage über die Ätiologie der Lymphozytenabweichungen machen. Interessant wäre auch eine Gegenüberstellung von gesunden Menschen, die Hepatitis-, EBV- und Zytomegalievirus-Antikörper-positiv sind mit Hämophilie-Patienten gleicher Infektionskonstellation, um sicherzugehen, daß die bei Hämophilie-Patienten auftretenden T-Zellveränderungen nicht typisch sind für alle Menschen mit rezidivierenden Virusinfektionen.

Eine Abnahme der T_H -Zellen sowie der Leukozytenwerte fand sich, als mit einem mittleren Abstand von 6 Monaten 17 Patienten zweimal untersucht wurden. Diese Abnahme war jedoch nicht signifikant. Die Zellverminderungen als Hinweis auf eine Verschlechterung der Immunsituation der Patienten zu deuten, ist nur eine vage Hypothese, die durch größere Longitudinalstudien überprüft werden sollte.

Das Untersuchungsergebnis der Hämophilie-A-Patienten unterscheidet sich von den meisten Ergebnissen, die in der Literatur beschrieben werden. Auch die Literaturergebnisse untereinander weichen z.T. sehr stark voneinander ab. Als Gründe dafür sind zu diskutieren:

1. Unterschiedlich große Probandenzahl bei den einzelnen Untersuchungen ($n \approx 5$ bis $n \approx 50$).
2. Unterschiedlicher Altersdurchschnitt des jeweiligen Patientenguts und damit unterschiedliche Expositionsdauer der Patienten an Faktor VIII-Präparate.
3. Unterschiedliche Durchseuchung der Patienten mit Viren und Bakterien.
4. Unterschiedliche Therapiestärke mit Faktor VIII (Dauertherapie bis Bedarfstherapie).
5. Unterschiedlicher Schweregrad der Hämophilie A ($< 1\%$, $1-5\%$, $> 5\%$).
6. Unterschiedliches Pooling der Faktor VIII-Präparate aus AIDS-freien und AIDS-durchseuchten Populationen.

Ad 2 und 3: Diese Punkte wurden bereits im vorhergehenden Abschnitt diskutiert.

Ad 4: Immer wieder finden sich Autoren, die eine Korrelation zwischen Therapiestärke und Lymphozytenveränderungen beschreiben (z.B. GOLDSMITH, 1983, 32). Die Mehrzahl der Autoren (FROEBEL, 1983; MORSE, 1983; SAIDI, 1983; CARR, 1984) fanden jedoch keine Relation zwischen Behandlungsdosis und Blutbildveränderungen. Auch bei unserer Untersuchung ließ sich keine Relation dieser Art feststellen. Etwa die Hälfte unserer Patienten unterlagen einer Dauertherapie, die andere Hälfte einer Bedarfstherapie. Auch bei den "Risiko"-Patienten mit T_H/T_S unter 1,2 wurde die eine Hälfte mit einer Dauertherapie die andere Hälfte mit einer Bedarfstherapie behandelt.

Ad 5: MORSE, 1983, beobachtete eine Relation zwischen dem Hämophilie-A-Schweregrad und T-Lymphozytenveränderungen

(60). Carr konnte 1984 bei einer Patientenzahl von 47 jedoch keine Korrelation zwischen Schweregrad der Hämophilie und Blutbildveränderungen finden (15).

Wir hatten leider nur von einem Teil der Patienten den Schweregrad der Erkrankung vorliegen. Bei diesen Patienten ließ sich aber nicht feststellen, daß Bluterkrankte mit einer Restaktivität des Faktors VIII unter 1% schwerere Lymphozytenveränderungen hätten als Patienten mit größerer Restaktivität.

Ad 6: CARR, 1984, hatte bei der Untersuchung von 47 Patienten, die mit Faktor VIII, gepoolt aus der schottischen Bevölkerung, therapiert worden waren, eine Reihe von Blutbildveränderungen bemerkt. In Schottland trat AIDS bis 1984 nicht in Erscheinung, so daß CARR seine Untersuchung an (möglicherweise) AIDS-freien Blutern durchführen konnte. Folgende Blutbildveränderungen fielen auf: T_H signifikant erniedrigt, T_S normal, T_H/T_S erniedrigt, T_G und Lymphozyten niedriger als normal, IgG und IgA erhöht (15).

Für CARR's Ergebnis kommt der HTL-III-Virus als Ursache der Blutbildveränderungen kaum in Frage und deshalb sind andere Faktoren für die Lymphozytenveränderungen anzunehmen: Infektionen mit Viren, Bakterien oder Pilzen oder eine Reaktion des Körpers auf mit Faktor VIII übertragene Immunkomplexe.

FROEBEL hatte bereits 1983 F VIII-therapierte Bluter aus Schottland und Amerika miteinander verglichen, keine Unterschiede gefunden und eine signifikante T_H -Erniedrigung und T_S -Erhöhung bei pathologisch niedrigem T_H/T_S -Verhältnis in beiden Gruppen festgestellt (28).

FROEBEL's Ergebnis ist somit entweder eine Widerlegung von CARR's Annahme, seine Patienten wären AIDS-frei oder, was wahrscheinlicher ist, ein Indiz dafür, daß die Blutbildveränderungen bei Hämophilie-A-Patienten nicht speziell die Folge des HTLV III bzw. des AIDS sind.

Die Inhomogenität der Untersuchungsergebnisse bei Hämophilie-Patienten kann neben den Unterschieden im Patientengut auch durch die Verwendung unterschiedlicher Labormethoden erklärt werden.

MALLMANN beschrieb 1985 deutliche Abweichungen in den Ergebnissen für T_G , T_H , T_S und T_H/T_S bei Verwendung von Immunmarkern verschiedener Hersteller. Die Unterschiede sind z.T. sogar signifikant. Der T_H/T_S -Quotient schwankte bei Verwendung von 4 verschiedenen Markerfabrikaten zwischen 1,49 (Quantigen) bis 2,32 (Anti-Leu ³/2) (53).

MURRAY, 1983, stellte fest, daß bei Lagerung der Blutproben ohne vorherige Separation über 24 Stunden bei Temperaturen um 4°C die T_H -Werte um mehr als die Hälfte abfallen, die T_S -Werte aber konstant bleiben. Lagerung bei Zimmertemperatur über 24 Stunden macht keine Veränderung der T_H -Werte im Vergleich zu einer sofortigen Verwertung der Blutproben (61). Daraus folgt, daß, erstens, die T_S -Zellen stabiler und unempfindlicher sind als die T_H -Zellen und, zweitens, daß eine unterschiedliche Lagerung der Blutproben die Laborwerte stark verfälschen kann.

Bei unserer Versuchsdurchführung sind folgende Fehlerquellen für eventuelle Ergebnisdifferenzen besonders hervorzuheben:

- Unterschiedliche Lagerungszeit der Blutproben wegen unterschiedlicher Ankunftszeiten des Probandenblutes.
- Kontamination der Leukozyten mit Erythrozyten und Thrombozyten bei der Zelltrennung.
- Unterschiedlicher Reinheitsgrad und unterschiedliche Fluoreszenzfähigkeit der Fluoreszein-markierten IgG-Antikörper und damit
- Fehler beim Auszählen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop durch Verunreinigungen.

Zu diesen oben aufgezählten Punkten kommen noch die üblichen Fehlerquellen bei der Laborarbeit hinzu: Parallaxe-Fehler beim Ablesen der Geräte, kleine Differenzen beim Abmessen und Auszählen etc..

5. Zusammenfassung.

Im ersten Teil dieser Arbeit untersuchten wir mit monoklonalen Antikörpern die Lymphozytenpopulationen von 30 Patienten mit primären Immundefekten sowie von 25 Angehörigen.

Bei 5 von 7 Patienten mit Agammaglobulinämie Typ Bruton fanden sich außer den erniedrigten bis fehlenden HLA-DR- und B-Lymphozytenwerten normale bis hochnormale T-Lymphozytenwerte. Der Mittelwert des T_H/T_S -Quotienten lag deutlich über der Norm. 3 von 5 Eltern zeigten einen erhöhten T_H/T_S -Quotienten.

Die Patienten mit selektivem IgA-Mangel bzw. mit selektiver IgA-Erniedrigung hatten keine pathologischen T-Zellwerte, jedoch erhöhte B-Lymphozytenwerte (3/4) und niedrige NK-Zellwerte (3/3). Kein Elternteil leidet an selektivem IgA-Mangel.

Normalwerte für alle Lymphozytenpopulationen waren bei den Patienten mit Hypogammaglobulinämie und ihren Eltern zu finden. Einzige Auffälligkeit war eine Erhöhung des T_H/T_S -Quotienten über 2,5 bei allen Patienten. Bei den 2 Patienten mit Buckley-Syndrom imponierte als gemeinsames Ergebnis eine Erhöhung der B-Lymphozyten.

Bei 6 Patienten mit v.a. DiGeorge-Syndrom konnte nur bei 4 Patienten eindeutig ein DiGeorge-Syndrom (3/4 partielles DiGeorge-Syndrom) diagnostiziert werden. Diese zeigten in der Mehrheit (3 von 4) pathologische T_G - und T_H -Zellerniedrigungen, einen normalen T_S -Mittelwert, erhöhte B- und HLA-DR-Werte (3/4) sowie einen um den Normalwert schwankenden T_H/T_S -Quotienten. Bei dem untersuchten Elternpaar fiel ein erhöhter T_H/T_S -Quotient auf.

Während der 14-monatigen Überwachung der Patientin M.C. mit SCID bei Z.n. Knochenmarktransplantation zeigte sich eine annähernde Normalisierung der T-Lymphozytenwerte und eine Verschlechterung der B-Lymphozytenwerte.

Von den 6 Patienten mit CVID hatten 4 Patienten eine late-onset Agammaglobulinämie. Diese 4 Patienten zeigten außer einer T_G -Erhöhung und normalem T_H/T_S -Quotienten (3/4) keine einheitlichen Lymphozytenwertveränderungen. Bei der Patientin mit V.a. Franceschetti-Syndrom lag ein B-Zelldefekt sowie ein partieller T-Zelldefekt vor. Das Kind P.T. mit solitärem T-Zelldefekt zeigte nach Thymushormon-Therapie einen leichten Anstieg der T-Lymphozyten sowie eine Normalisierung der B-Lymphozyten. Die Eltern der CVID-Patienten waren unauffällig.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das Blut von 30 Hämophilie-A- und 3 Hämophilie-B-Patienten untersucht:

Das Gesamtergebnis aus 49 Untersuchungen an 30 Hämophilie-A-Patienten läßt sich wie folgt zusammenfassen:

- Pathologisch erhöht waren B-Lymphozyten und HLA-DR-Zellen.
- Hoch normal waren T_S -Zellen, Lymphozyten und IgG.
- Normalwertig waren T_G -Zellen, T_H/T_S -Quotienten, Monozyten, IgA und IgM.
- Niedrig normal waren T_H -Zellen, NK-Zellen und Leukozyten.

Die zweimalige Untersuchung von 17 Patienten innerhalb von 6 Monaten ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der 1. und 2. Untersuchung, jedoch eine deutlich sichtbare Abnahme der T_H -Zellen und der Leukozyten.

Bei Aufteilung der Ergebnisse nach 4 Altersgruppen fanden sich mit zunehmendem Patientenalter folgende Tendenzen:

- Zunahme der T_S - und NK-Zellen und von IgG und IgA.
- Abnahme des T_H/T_S -Quotienten, der B-Lymphozyten (und HLA-DR-Zellen), der Leuko- und Lymphozyten.
- Deutliche Konstanz der T_H - und T_G -Zellen.

Eine deutlich positive Korrelation des T_S -Wertes zum Alter konnte nachgewiesen werden. Der T_H -Wert blieb konstant. Auf Grund der positiven Alterskorrelation der T_S -Zellen

ergibt sich für den T_H/T_S -Quotienten eine deutlich negative Alterskorrelation.

Bei der Einordnung der Ergebnisse nach 4 verschiedenen Infektionsgraden zeigte sich mit zunehmender Virusdurchseuchung folgende Tendenz:

- Zunahme der T_S -Zellen, von IgG und IgA.
- Abnahme der T_H -Zellen, des T_H/T_S -Quotienten, der B-Lymphozyten (und der HLA-DR-Zellen), der Leuko- und der Lymphozyten.

10 Patienten hatten einen T_H/T_S -Quotienten unter 1,2 bei T_H - und/oder T_S -Zellwertveränderungen. 2 dieser 10 Patienten hatten einen pathologisch erhöhten T_S -Wert und einen pathologisch erniedrigten T_H -Wert. Einer dieser beiden Patienten hatte bei der körperlichen Untersuchung eine Lymphadenopathie sowie unklare Exantheme. Ein Verdacht auf eine Erkrankung mit AIDS ist somit durchaus gerechtfertigt.

6. Literaturverzeichnis.

1. Aiuti, F., Fiorilli, M. et al.: Thymopoietin pentapeptide treatment of primary immunodeficiencies. *Lancet* I, 551-555 (1983).
2. Aiuti, F., Pandolfi, M. et al.: Monoclonal antibody analysis of T cell subsets in 40 patients with immunodeficiencies. *J.Clin.Immunol.* 2, 81-88 (1982).
3. Ax, W.: Monoklonale Antikörper durch Lymphozyten-Hybridisierung. *Laboratoriumsblätter* 30, 89-99 (1980).
4. Bach, M.-A. und Bach, J.-F.: The use of monoclonal anti-T cell antibodies to study T cell imbalances in human disease. *Clin.exp.Immunol.* 45, 449-456 (1981).
5. Barton, F. und Haynes, B.F.: Human T lymphocyte antigens as defined by monoclonal antibodies. *Immunol. Rev.* 57, 127-161 (1981).
6. Behrman, R.E. und Vaughan, V.C.: Textbook of pediatrics. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 12. Edition, 1983.
7. Berthold, F.: Neue Aspekte zur Physiologie und Pathologie Zell- und Antikörper-vermittelter Immunreaktionen. *Immun.Infekt.* 8, 127-135 (1980).
8. Bio-Rad Laboratories, Arbeitsanleitung: QuantigenTM T & B Zellen-Assay, April 1984, 1-23.
9. v.Bismarck, U., Peest, D., Dräger, R. et al.: Terminale B-Zellreifung und Immunglobulinsynthese in vitro bei primären und sekundären Immundefekten. *Immun.Infekt.* 12, 75-87 (1984).
10. Breard, J., Reinherz, E.L. et al.: A monoclonal antibody reactive with human peripheral blood monocytes. *J.Immunol.* 124, 1943-1948 (1980).
11. Buckley, R.H.: Studies of patients with severe cellular and humoral immunodeficiency diseases using monoclonal antibodies. *Monoclonal Antibodies*, edited by Haynes, B.F. et Eisenbarth, G.S., 1983, Academic Press, Inc..
12. Bundesärztekammer: Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer: AIDS und die Sicherheit des Hepatitis B-Impfstoffes. *Deutsches Ärzteblatt* 52, 920-922 (1984).

13. Bundesgesundheitsamt: Merkblatt Nr.43: Das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS).
Bundesgesundheitsblatt 28, 82-86, März 1985.
14. Burmester, G.R. und Kalden, J.R.: Die immunologisch gesteuerte zelluläre Infektabwehr.
Lab.med. 7, 225-230 (1983).
15. Carr, R., Veitch, S.E. et al.: Abnormalities of circulating lymphocyte subsets in haemophiliacs in an AIDS-free population. Lancet I, 1431-1435 (1984).
16. Centers for Disease Control, Atlanta, USA: Stand der Ausbreitung von AIDS in Europa.
JAMA 253, 2021-2025 (1985).
17. Cooper, M.D., Buckley, R.H.: Developmental immunology and the immunodeficiency diseases.
JAMA 248, 2658-2670 (1982).
18. Cooper, M.D., Faulk, W.P. et al.: Classification of primary immunodeficiencies.
New Engl.J.Med. 288, 966-967 (1973).
19. Cooper, M.D., Lawton, A.R. et al.: Primary antibody deficiencies.
Springer Seminars in Immunopathol.1, 265-279 (1978).
20. Däumling, S., Buriot, D., Belohradsky, B.H. et al.: Das Buckley-Syndrom: Rezidivierende, schwere Staphylokokkeninfektionen, Ekzem und Hyperimmunoglobulinämie E. Infektion 8, Suppl. 3, 248-254 (1980).
21. Davies, E.G., Levinsky, R.J. et al.: Lymphocyte subpopulations in primary immunodeficiency disorders.
Arch.Dis.Child. 58, 346-351 (1983).
22. Desforages, J.F.: AIDS and preventive treatment in hemophilia. New Engl.J.Med. 308, 94-95 (1983).
23. Diamond, B., Scharff, M.D.: Monoclonal Antibodies.
JAMA 248, 3165-3169 (1982).
24. Ellis, T.M., Berry, C.R. et al.: Immunological monitoring of renal allograft recipients using monoklonal antibodies to human T lymphocyte subpopulations.
Transplantation 33, 317-319 (1982).
25. Fauci, A.S., Macher, A.M. et al.: Acquired immunodeficiency syndrome: Epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic considerations.
Ann.Int.Med. 100, 92-106 (1984).

26. Filipovich, A.H., Kersey, J.H.: B-lymphocyte function in immunodeficiency disease.
Immunology Today 4, 50-55 (1983).
27. Fox, R., Baird, S. et al.: Cell surface antigens on normal and neoplastic human lymphoid cells. Human Cancer Markers edited by Sell, S. and Wahren, B., Humana Press, Clifton, New Jersey, 1982.
28. Froebel, K.S., Madhok, R. et al.: Immunological abnormalities in haemophilia: are they caused by American factor VIII concentrate?
Brit. Med. J. 287, 1091-1093 (1983).
29. Geha, R.S., Reinherz, E.L. et al.: Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome.
J. Clin. Invest. 68, 783-791 (1981).
30. Geiger, H.: Immunologische Defektsyndrome. Immunologie, herausgegeben von Vorlaender, K.-O., 2. Aufl. 1983, Thieme Verlag Stuttgart, 260-278.
31. Gigliotti, F., Smith, L., Insel, R.A.: Reproducible production of protective human monoclonal antibodies by fusion of peripheral blood lymphocytes with a mouse myeloma cell line. J. Inf. Dis. 149, 43-47 (1984).
32. Goldsmith, J.C., Moseley, P.L. et al.: T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. Ann. Int. Med. 98, 294-296 (1983).
33. Goldstein, G., Lifter, J., Mittler, R.: Immunoregulatory changes in human disease detected by monoclonal antibodies to T lymphocytes. Monoclonal Antibodies in Clinical Medicine edited by McMichael, A. and Fabre, W., Academic Press, London, 39-70 (1982).
34. Gross, R.: Natürliche Abwehrzellen - Natural killer cells (NK).
Deutsches Ärzteblatt 80, Heft 50, 36-37 (1983).
35. Hausser, C.H., Virelizier, J.-L. et al.: Common variable hypogammaglobulinemia in children.
Am. J. Dis. Child. 137, 833-838 (1983).
36. Hayward, A.R.: Specific immunodeficiency. Paediatric Immunology edited by Soathill, J.F., Hayward, A.R. and Wood, C.B.S., 1. Auflage 1983, Blackwell Scientific Publications Oxford-London, 156-203.
37. Herberman, R.B.: Natural Killer Cells.
Hospital Practice, April 1982, 93-103.

38. Herold, G. und Mitarbeiter: Innere Medizin, Lehrbuch für Medizinstudenten, Ausgabe 1985.
39. Hitzig, W.H., Dooren, L.J., Vossen, J.M.: Severe combined immunodeficiency diseases. Springer Seminars in Immunopathol. 1, 283-298 (1978).
40. Hunsmann, G., Eigen, M.: Zur Epidemiologie von AIDS. Klin. Wschr. 63, 616-617 (1985).
41. Keller und Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Thieme Verlag, Stuttgart, 5. Aufl., 1984.
42. Keller, R.: Immunologie und Immunpathologie, 2. Aufl. 1981, Thieme Verlag, Stuttgart.
43. Kitchen, L.W., Barin, F. et al.: Aetiology of AIDS - antibodies to human T-cell leukaemia virus (type III) in haemophiliacs. Nature 312, 367-369 (1984).
44. Kung, P.C. and Goldstein, G.: Human T lymphocyte differentiation antigens detected by monoclonal antibodies. Monoclonal Antibodies and T Cell Hybridomas edited by Hammerling, U., Hammerling, G.J. and Kearney, J., Vol. 3, 1981, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 5-15.
45. Kung, P.C., Goldstein, G. et al.: Monoclonal antibodies defining distinctive human T cell surface antigens. Science 206, 347-349 (1979).
46. Kung, P.C., Talle, M.A. et al.: Production of monoclonal antibodies for clinical use: Human T cells as target system. Leukemia Markers edited by Knapp, W., Academic Press, London, 161-171 (1981).
47. Lane, H.C., Masur, H. et al.: Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. New Engl. J. Med. 309, 453-458 (1983).
48. Lederman, M.M., Ratnoff, O.D. et al.: Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia. New Engl. J. Med. 308, 79-83 (1983).
49. Levinsky, R.J., Tiedeman, K.: Successful bone-marrow transplantation for reticular dysgenesis. Lancet I, 671-673 (1983).
50. Lindstein, T., Seeley, J.K. et al.: Immune deficiency in the x-linked lymphoproliferative syndrome. II. Immunoregulatory T cell defects. J. Immunol. 129, 2536-2540 (1982).

51. Luban, N.L.C., Kelleher, J.F., Reaman, G.H.: Altered distribution of T-lymphocyte subpopulations in children and adolescents with haemophilia. *Lancet* I, 503-505 (1983).
52. Ludlam, C.A., Carr, R., Veitch, S.E.: Disordered immune regulation in haemophiliacs not exposed to commercial faktor VIII. *Lancet* I, 1226 (1983).
53. Mallmann, P., Koenig, U.D.: Vergleichende methodische Untersuchung zur Bestimmung von Lymphozytenpopulationen mit Hilfe monoklonaler Antikörper. *Lab.med.* 9, 129-132 (1985).
54. Maurice, J.: Das Potential der monoklonalen Antikörper. *Selecta* 3, 170-181 (1983).
55. McMichael, A.J. and Fabre, J.W.: Monoclonal antibodies in clinical medicine. Academic Press, 1982.
56. Menitove, J.E., Aster, R.H. et al.: T-lymphocyte subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates. *New Engl.J.Med.* 308, 83-86 (1983):
57. Mietens, J.: Selektiver IgA-Mangel. *Klin.Pädiat.* 195, 385-387 (1983).
58. Milstein, C.: Monoclonal antibodies. *Cancer* 49, 1953-1958 (1982).
59. Minegishi, M., Tsuchiya, S. et al.: T-cell subsets analyzed by monoclonal antibodies in patients with primary immunodeficiency diseases. *Tohoko J.exp.Med.* 142, 231-238 (1984).
60. Morse, E.E., Cable, R.G. et al.: Comparison of helper/suppressor T cell (T_H/T_S) ration in controls and hemophiliacs receiving FVIII concentrates. *Amer.Soc.Hematol.* 12, 432 (1983).
61. Murray, P.I., Rahi, A.H.S.: Effect of temperature and storage on lymphocyte subpopulations. *Lancet* II, 1373-1374 (1983).
62. Nagel, J.E., Chrest, F.J. et al.: Enumeration of T lymphocyte subsets by monoklonal antibodies in young and aged humans. *J.Immunol.* 127, 2086-2088 (1981).
63. New York Academy of Science, New York, USA, vom 14.-17. 11.1983 - UCLA-Symposium on Acquired Immune Deficiency Syndrome, Park City, Utah/USA, 5.2.1984 - Kongressbericht: AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome. Die gelben Hefte XXIV, 40-44 (1984).

64. O'Reilly, R.J.: Allogeneic bone marrow transplantation: Current status and future directions. *J.Am.Soc.Hematol.* 62, 941-964 (1983).
65. Ortho-mune, Product Monograph: Monoclonal Antibodies, April 1982, 1-15.
66. Ortho-mune, Product Monograph: Ortho Diagnostic Systems, July 1983.
67. Peter H.H., Friedrich, W. et al.: NK cell function in severe combined immunodeficiency (SCID): Evidence of a common T and NK cell defect in some but not all SCID patients. *J.Immunol.* 131, 2332-2339 (1983):
68. Phan-Dinh-Tuy, F., Durandy, A. et al.: T-cell subset analysis by monoclonal antibodies in primary immunodeficiencies. *Scand.J.Immunol.* 14, 193-200 (1981).
69. Pichler, W.J., Emmendorffer, A., Peter, H.H. et al.: Analyse von T-Zell Subpopulationen. Pathophysiologisches Konzept und Bedeutung für die Klinik. *Schweiz.med.Wschr.* 115, 534-550 (1985).
70. Raeman, F., Decock, W. et al.: Enumeration of T lymphocytes and T lymphocyte subsets in autoimmune disease using monoclonal antibodies. *Clin.exp.Immunol.* 45, 475-479 (1981).
71. Ramm, B. und Hofmann, G.: Biomathematik und medizinische Statistik. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1976.
72. Reinherz, E.L., Cooper, M.D. et al.: Abnormalities of T cell maturation and regulation in human beings with immunodeficiency disorders. *J.Clin.Invest.* 68, 699-705 (1981).
73. Reinherz, E.L., Geha, R. et al.: Reconstitution after transplantation with T-lymphocyte-depleted HLA haplo-type-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 79, 6047-6051 (1982).
74. Reinherz, E.L., Schlossman, S.F.: The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell* 19, 821-827 (1980).
75. Reinherz, E.L., Stuart, T. et al.: Human immunodeficiency states resulting from disorders of T cell maturation and regulation. Primary Immunodeficiencies, INSERM Symposium No.16, 1980 Elsevier/North Holland Biomedical Press.

76. Rosen, F.S., Cooper, M.D., Ralph, J.P.: The primary immunodeficiencies.
Part one: New Engl.J.Med. 311, 235-242 (1984).
Part two: New Engl.J.Med. 311, 300-310 (1984).
77. Saidi, P., Kim, H.C., Raska, K.: T-cell subsets in hemophilia. New Engl.J.Med. 308, 1291-1292 (1983).
78. Scott, G.B., Buck, B.E. et al.: Acquired immunodeficiency syndrome in infants. New Engl.J.Med. 310, 76-81 (1984).
79. Secher, D.S.: Monoclonal antibodies by cell fusion. Immunology today, July 1980, 22-27.
80. Seifried, E., Pindur, G. et al.: Klinischer, immunologischer und serologischer Status hämophiler Patienten. Kongressbericht für den 29. Jahrestag der DAB/GTH in Saarbrücken, 20.-23.2.85, HP 1.2.3. 49-50.
81. Siegel, R.L., Issekutz, T. et al.: Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. New Engl.J.Med. 305, 1307-1313 (1981).
82. Sirianni, M.C., Businco, L. et al.: Severe combined immunodeficiencies, primary T-cell defects and Di-George syndrome in humans: Characterization by monoclonal antibodies and natural killer cell activity. Clin.Immunol.Immunopathol. 28, 361-370 (1983).
83. Strannegard, O., Bjorkander, J. et al.: Natural killer cells in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. Clin.Immunol.Immunopathol. 25, 325-334 (1982).
84. Thomas, P.A., Jaffe, H.W. et al.: Unexplained immunodeficiency in children. JAMA 252, 639-644 (1984).
85. Tsuchiya, S., Minegishi, M. et al.: Selective defect of OKT4⁺ T-lymphocytes in severe immunodeficiency. J.Pediatr. 103, 588-591 (1983).
86. Vogt, M., Bettex, J.-D. und Lüthy, R.: Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS). Dtsch.Med.Wschr. 108, 1927-1933 (1983).
87. Vogt, M., Lüthy, R. und Siegenthaler, W.: Das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS). Eine Bilanz nach 4 Jahren. Schweiz.Med.Wschr. 115, 665-671 (1985).
88. Waldmann, T.A., Broder, S.: T cell disorders in primary immunodeficiency diseases. Springer Seminars in Immunopathol. 1, 239-264 (1978).

89. Waldmann, H. und Milstein, C.: Monoclonal antibodies. Clinical Aspects of Immunology, edited by Lachmann, P.J. et Peters, D.K., 4. Edition 1982, Blachwell Scientific Publications Oxford-London, 476-502.
90. Walker, D.A., Hinchliffe, R.F., Lilleyman, J.S.: Haemophilia and T lymphocyte subsets. Arch. Dis. Child. 59(2), 171-173 (1984).
91. Weintrub, P.S., Koerper, M.A. et al.: Immunologic abnormalities in patients with hemophilia A. J. Pediatr. 103, 692-695 (1983).
92. Weiss, S.H., Goedert, J.J. et al.: Suchtest für HTLV-III-(AIDS-Virus) Antikörper. JAMA 253, 221-225 (1985).
93. WHO-Treffen in Genf am 22.-25.11.1983, Kongressbericht: Acquired immunodeficiency syndrome: the present situation. World Health Forum 6, 30-35 (1985).
94. Wildgrube, H.J.: AIDS (Acquired immune deficiency syndrome): Sind wir weitergekommen? Klinikarzt 13, 256-268 (1984).
95. Wofsy, C.B. and Mills, J.: The acquired immune deficiency syndrome: An international health problem of increasing importance. Klin. Wschr. 62, 512-522 (1984).

7. Lebenslauf.

Name: Brigitte Brucker, geb. Schroller
Wohnort: Jägerstr. 2, 8593 Tirschenreuth
Geboren: 26.10.1959 in München
Eltern: Otto Schroller, Elektromeister
und Elisabeth Schroller, geb. Weiß
Salzmesserstr. 76, 8000 München 82

Ausbildung: 1966-1970 Grundschule am Lehrer-Götz-Weg
München-Trudering
1970-1979 Gymnasium am Anger, München
1979 Abitur
1979-1986 Studium der Humanmedizin
an der LMU-München
Aug. 1981 Physikum
Aug. 1982 1.Staatsexamen
März 1985 2.Staatsexamen
März 1986 3.Staatsexamen
Mai 1986 Approbation
seit 1.10.1986 Assistenzärztin im
KKH Oettingen i.Bay.
Abtl. Innere Medizin
Nov. 1982 bis
Juli 1984 Doktorandin bei Herrn Prof.
Dr.Belohradsky in der
Dr.v.v.Haunerschen Kinderklinik.

